Ferdowsi University of Mashhad

Journal of Applied and Computational Sciences in Mechanics

Page Journal: mechanic-ferdowsi.um.ac.ir

Society of Manufacturing Engineering of Iran

Electromechanical-Growth Model for Simulating Myocardial Concentric Hypertrophy in Systemic Hypertension

Research Article

Soheila Shabani[1], Akbar Allahverdizadeh[2], Pezhman Namashiri[3]

10.22067/jacsm.2024.87993.1255

Abstract

Computational modeling of cardiovascular system is one of the important research areas that can be used to analyze the response of the heart in healthy and disease states. In this study, an integrated electromechanical-growth biventricular model has been developed to simulate concentric hypertrophy caused by systemic hypertension. By using Windkessel three-element blood circulation model and expanding the heart pressure model from previous studies, the pressure of the left and right ventricles was modeled. The implementation of concentric growth kinematics equations was developed from previous studies to be integrated with the electromechanical model. The model was fully implemented in COMSOL commercial finite element software and the validation was performed with previous studies. Results showed that the tissue grows to deal with critical stresses and reduces maximum stress magnitude. Furthermore, it was observed that the thickness of the left ventricular walls increases significantly in this disease and the ejection fraction decreases along with the end-diastolic volume of the heart. The presented model can be improved in future by including Purkinje fibers or using an extracted cardiac geometry from medical images.

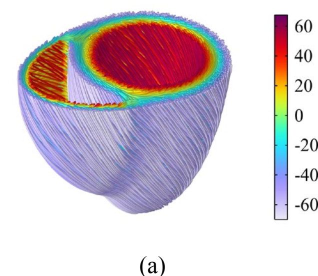
Keywords: Cardiac Electromechanics, Growth, Hypertrophy, Systemic Hypertension, Finite Element Analysis.

1- Introduction

Increased left ventricular blood pressure can occur in various diseases, such as aortic valve stenosis. Since, in systemic hypertension, the heart is under critical stress, concentric hypertrophy occurs, and tissue stiffness increases. These changes ultimately affect the behavior of the heart, causing disturbance in pump function. Concentric hypertrophy occurs in response to critical stress, and the heart grows and changes its structure to adapt to these conditions. In patients with pressure overload, the ratio of wall thickness to ventricular radius increases in response to increased pressure, and the heart mainly reacts to systolic stress. In fact, the heart begins the growth and remodeling process in order to compensate for mechanical demands. In this study, a biventricular electromechanical model of the heart has been developed by including finite growth kinematic equations to simulate growth in systemic hypertension. The electrophysiology and active stress models are of a phenomenological type, and blood pressure is based on the Windkessel circulation. The blood pressure model has been developed in a way that can simultaneously calculate the pressure of the left and right ventricles. The equations of finite growth kinematics for concentric growth were defined in COMSOL Multiphysics software, and the implementation of the model was developed in such a way that the growth equations are integrated with the electromechanical model, allowing for the heart's growth to take place during the cardiac cycle.

2- Methods

An idealized biventricular geometry was used in this study and the orientation of cardiac fibers was defined using a rule-based method. The orientation of the fibers was considered as -70 degrees in the epicardium and +70 degrees in the endocardium. Myocardial sheet vector was defined in a way that they were parallel to the radial orientation of the heart and perpendicular to endocardial and epicardial surfaces. The orientation of fibers and sheets are shown in part (a) and (b) of Figure 1, respectively.



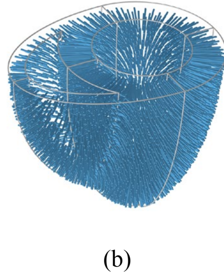
(a)

*Manuscript received: August . Revised, , Accepted, .

[1] MSc, Faculty of Mechanical Engineering, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

[2] Corresponding author. Assistant professor, Faculty of Mechanical Engineering, University of Tabriz, Tabriz, Iran.
Email: allahverdizadeh@tabrizu.ac.ir

[3] MSc, Faculty of Mechanical Engineering, University of Tabriz, Tabriz, Iran.



(b)

Fig. 1. Myocardial fiber orientation with color bar of fiber angle (a) and sheet orientation (b)

The formulation of electrophysiology was defined as monodomain by which the myocardial membrane potential was determined as:

$$\chi_m(C_m\frac{\partial\Phi}{\partial t}+I_{ion})+\nabla.(-D\nabla\Phi)=0 \quad (1)$$

In equation (1), Φ represents the transmembrane potential. C_m and χ_m represent the capacitance of myocardial membrane and the ratio of membrane surface to the cardiomyocyte volume, respectively. D is a second-order tensor and represents the electrical conductivity of the myocardium. I_{ion} models ion current at cellular scale and is described by a set of ordinary differential equations. The ion current in this study was defined using a two-variable model that was dependent on the membrane potential and the recovery of the myocardium, each of these variables was determined by an ordinary differential equation. The electrical conductivity tensor was determined according to equation (2) in such a way that electrical conductivity along the fibers was faster than in other directions:

$$D=d_{iso}I+d_{ani}f_0\otimes f_0 \quad (2)$$

In this equation, d_{iso} is the isotropic conduction speed of the tissue and d_{ani} describes the electrical conduction speed in the direction of myocardial fibers. $\otimes$ is dyadic product and I is the identity tensor. A phenomenological model was used to model the active stress of myocardium as follows:

$$\frac{\partial S_a}{\partial t}=\epsilon(\Phi)\left(K_{Sa}\left[\frac{\Phi\text{-}B}{A}\right]\text{-}S_a\right) \quad (3)$$

In equation (3), S_a is the active stress and K_{Sa}, A and B are constant parameters. $\epsilon(\Phi)$ is called the delay function and describes the rate of active stress. To describe myocardial concentric growth using finite growth kinematics approach, the deformation gradient tensor F was decomposed into the elastic F^e and F^g growth components. This approach can be imagined in a way that the small components of a continuous medium first grow in place and reach an intermediate configuration. These changes are described by F^g. Then, these components from the intermediate configuration attain to the secondary form in the deformed configuration by F^e, in which the calculations are performed as:

$$F^e=FF^{g\text{-}1} \quad (4)$$

In equation (4), $F^{g\text{-}1}$ represents the inverse of the growth deformation tensor. In concentric growth investigated in this study, the growth deformation tensor was defined in a way that tissue growth takes place along myocardial sheets. The evolution equation of growth $\dot{\vartheta}^g$ was adopted in a way that was dependent on the stress and speed of the growth τ_v, according to:

$$\dot{\vartheta}^g=\frac{1}{\tau_v}<tr(\tau)\text{-}p^h> \quad (5)$$

In which the expression inside the Macaulay parentheses $<tr(\tau)\text{-}p^h>$, is the growth criterion and shows that the growth takes place only when the trace of Kirchhoff stress $tr(\tau)$ is greater than the homeostatic stress p^h of the myocardium. To make the homeostatic stress of the tissue realistic, first the growth equations were separated from the model and three cycles of the electromechanical model of the heart were simulated and at the end of the third cycle, the trace Kirchhoff stress was extracted for the entire myocardium and defined as homeostatic stress for each point of the tissue. In fact, from the beginning of the fourth cycle, the growth caused by the pressure overload was simulated, and the coupling between the physics of growth and electromechanics of the heart was included in the model. Since systemic hypertension is related to the left ventricle, the growth equations were only attributed to that ventricle and growth was not considered for the right ventricle. This was done by using a step function with smooth transition in equation (5). Myocardial passive mechanics were considered as transversely isotropic and dependent on fiber orientations. To implement the equations of growth and coupling with the electromechanics of the heart, the second Piola-Kirchhoff stress tensor in COMSOL was modified as follows:

$$S=J^gF^{g\text{-}1}\left(\frac{\partial\psi_{vol}}{\partial E^e}+\frac{\partial\overline{\psi_{iso}}}{\partial E^e}\right)F^{g\text{-}T} \quad (6)$$

where $E=\frac{1}{2}(F^{eT}F^e\text{-}I)$, is the elastic Green-Lagrange strain tensor and J^g is the determinant of the growth deformation tensor. $\overline{\psi_{iso}}$ and ψ_{vol} are the isochoric and volumetric parts of the strain energy function, respectively, which describe the passive mechanics of the tissue.

Ventricular pressure in this study was determined according to equation (7) in such a way that the volume of the chambers was equal to inflow and outflow of Windkessel models:

$$P_{BiV}=\omega(\Omega_{cur}\text{-}\Omega_{div}) \quad (7)$$

where Ω_{div} calculates the volume of the ventricle from the divergence theorem and Ω_{cur} is the blood volume calculated according to the flows of each ventricle using Windkessel circulation. A large value was considered for ω to regulate the ventricular pressure based on the calculated volumes. Two types of equation (8), one for the left ventricle and the other type for the right ventricle, were used so that the pressure of the left and right ventricles can be calculated according to inflow and outflow.

3- Verification

In order to verify growth equations, the Neo-Hookean model was used for passive mechanics, and the growth were considered stress-dependent. As a boundary condition, a clinical pressure was applied to the

endocardium. The verification is shown in Figure 2, which shows maximum growth in the myocardium, and despite the fact that the geometry of this study is different from the reference study, results show a good agreement. The major difference occurs in about 400 ms. However, the results are consistent at the end of the simulation and converge to the same value.

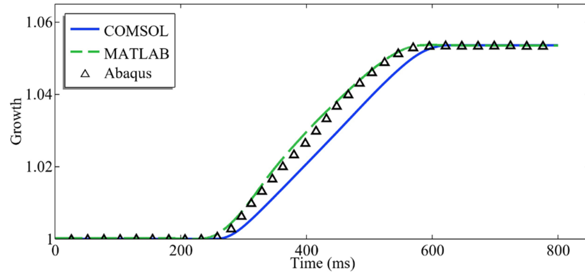


Fig. 2. Verification of growth in present study (solid blue line) with reference study that used Abaqus and MATLAB

4- Results and Discussion

Figure 3 shows the changes of ventricular pressures in the first three cycles related to the normal case of the heart. It can be seen that both ventricles go through cardiac phases simultaneously and perform heart pumping function. The maximum left and right ventricular pressures in normal case was 120 and 25.24 mmHg, respectively.

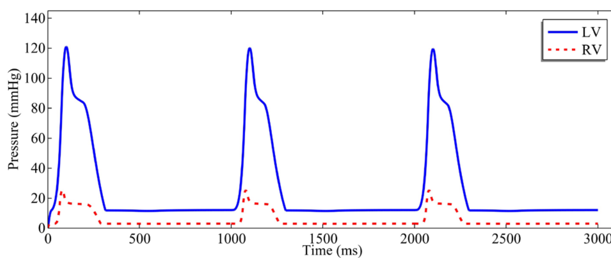


Fig. 3. Pressure of left (LV) and right (RV) ventricles in first three cycles of normal case in electromechanical model

Figure 4 shows concentric hypertrophic growth in response to systemic hypertension in anterior and posterior views along with the magnitude of displacement at the end of the third and seventeenth cycle. A growth multiplier with a value of 1 means that the cardiac cardiomyocyte has not grown, and a value of 1.5 indicates that 50% has been added to the number of sarcomeres in transverse direction of the cell. On a macroscopic scale, systemic hypertension showed a thickening of the left ventricular wall in radial direction of the heart in order to enable the heart to withstand the pressure and the resulting high stresses. At the time of third cycle, which is the end of the third cycle, the myocardium does not grow and the heart is in a normal state. At the end of the seventeenth cycle, the heart showed a significant growth of approximately 1.5 in the posterior view. It can be observed from Figure 4 that the thickness of the left ventricle was increased significantly, but the size of the heart was remained relatively constant.

In part (c) and (d) of Figure 4, the negative sign in the displacement color bar means that the longitudinal displacement of the heart towards the apex has occurred. A positive sign indicates a longitudinal shift towards the upper surface of the heart. At the end of 3000 ms, the heart has shown some displacement, and it should be noted that the displacement shown is relative to the stress-free configuration and initial geometry of the model. Since at the end of the third cycle, the inner wall of the heart is under the end-diastolic pressure, this pressure has caused the displacement of the heart in the longitudinal direction. At the end of seventeenth cycle, the growth of the tissue caused a displacement in the longitudinal direction of the heart by an amount of approximately 0.25 cm towards the apex.

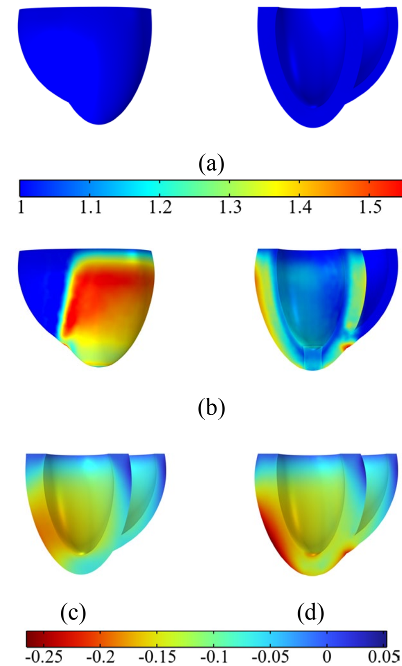


Fig. 4. Myocardium in normal state of third cycle (a) and after growth in seventeenth cycle (b) (color bar indicate growth multiplier) along with the magnitude of displacement at the end of the third (c) and seventeenth (d) cycles (the color bar is the magnitude of displacement in cm)

The increase in the thickness of left ventricular free wall and the septal wall in this study was 30% and 22%, which are shown in parts (a) and (b) of Figure 5, respectively. This increase in thickness has been been calculated and normalized with respect to the thickness of myocardial wall at the end of the third cycle, when it is under end-diastolic pressure. Since the septal wall is constrained by the right ventricle, it experiences less stress and therefore less growth than the left ventricular free wall. A 30% increase in the thickness of left ventricular free wall meant that the thickness of the wall reached an approximate value of 1.5 cm at the end of the seventeenth cycle. It is noteworthy that at the beginning of each cycle, the thickness of the walls underwent an abrupt change due to the current pulse applied for myocardial activation. An increase in the thickness of the wall during cardiac cycle means that the wall is contracted and the heart is pumping blood into the body. Decrease in thickness indicate that heart enters the diastolic phase and the blood applies pressure on the inner layer of the heart, causing wall thickness to decrease.

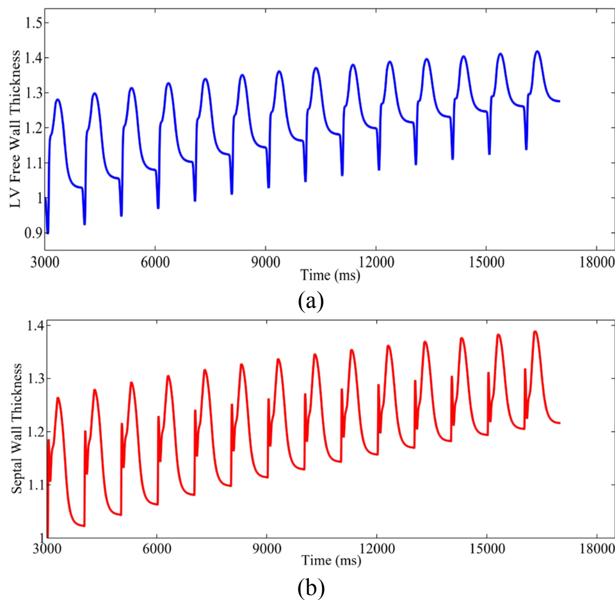


Fig. 5. Increase of left ventricular free wall (a) and septal wall (b) thicknesses from the fourth to seventeenth cycle during growth

Changes of growth multiplier in different cycles for two points at a distance of one-third from the upper surface of the heart in the epicardium of the left ventricular free wall and septal wall are shown in Figure 6. In third cycle (between 2000 and 3000 ms), the growth multiplier was equal to 1, and at the end of the seventeenth cycle, was about 1.48 and 1.36 for the left ventricular free wall and the septal wall, respectively. From the fourth cycle onwards, both walls started to grow. The increase in the growth multiplier was gradual since in each cycle, the heart contracts and the stress increases, and after the contraction, the heart enters the diastolic phase and the amount of stress and as a result the growth of the tissue decreases. Since the stress of the septal wall was lower than the left ventricular free wall, the growth at the point associated with the septal wall, due to the direct dependency of growth multiplier to the stress based on equation (5), was also lower than the left ventricular free wall.

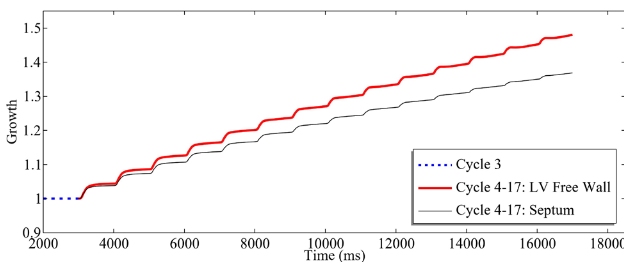


Fig. 6. Growth multiplier in the epicardium of the left ventricular free wall and septal wall for cycles 3 to 17

Figure 7 shows the pressure-volume loop of the left ventricle in normal case of the third cycle and concentric growth caused by systemic hypertension in the seventeenth cycle. Compared to the normal case, the ventricular pressure in growth case was significantly reduced. The simulation performed in this study is related to the second and third phases of systemic hypertension and its structural changes. The process of ventricular pressure reduction in the present model can be justified from two physiological and mathematical perspectives. Physiologically, the heart grows to be able to withstand high pressure and stress, as a result, the pressure decreases due to the increase in wall thickness and tissue stiffness. Based on Laplace's law, the wall stress decreases with the increase of thickness and thus leads to a decrease in ventricular pressure. Mathematically, according to equation (7), the ventricular pressure is dependent on the volume change of the ventricles. Since the wall of the ventricle has grown and become thicker, the volume change of the ventricle during cardiac cycle has decreased, causing the reduction of ventricular pressure. According to Figure 7, the end-diastolic volume of the heart decreased in seventeenth cycle, compared to the normal state. Furthermore, since the blood flows were reduced, the ejection fraction in the disease was reduced. The amount of ejection fraction in normal case was 51.46% and in the seventeenth cycle of concentric growth was equal to 42.47%. Moreover, the end-diastolic volume of normal case and concentric growth were equal to 55.78 and 52.46 ml, respectively.

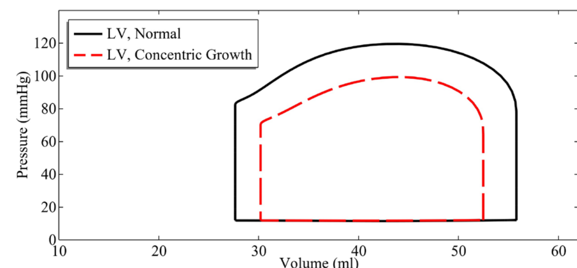


Fig. 7. The pressure-volume loop of the left ventricle in the normal case of the third cycle and the growth caused by the systemic hypertension in seventeenth cycle

5- Conclusion

In this study, an electromechanical model of the heart was coupled with the finite growth kinematic equations and was utilized to simulate the structural changes caused by systemic hypertension. In this model, an idealized biventricular geometry and phenomenological models for the electrical response and active stress of the heart were used, and the blood pressure of each ventricle was simulated using Windkessel circulation. The approach adopted for modeling the ventricular pressure was developed in such a way that left and right ventricular pressures can be calculated simultaneously. Coupling electromechanical physics and growth equations provided the advantage that growth occurs during the cardiac cycle, taking into account the electromechanical and circulatory behavior of the heart. This realistic approach integrated electrophysiology and passive mechanics with the growth equations. The results of the model showed that the thickness of the left ventricular free wall and the septal wall increases significantly due to the growth caused by the systemic hypertension disease. Furthermore, the ejection fraction and end-diastolic volume of the heart decreased due to this disease. Moreover, the results showed that the heart grows and adapts to critical conditions in order to cope with maximum stress and pressure. The presented model was entirely implemented in COMSOL commercial finite element software, and in the future, the model can be expanded by including Purkinje fibers, heart valves, and blood circulation of other cardiac compartments.

علوم کاربردی و محاسباتی در مکانیک،۳۷، ۱، ۱۴۰۴. (۵۲-۲۹)



علوم کاربردی و محاسباتی در مکانیک

http://mechanic-ferdowsi.um.ac.ir



مدل الکترومکانیک ـ رشد برای شبیه‌سازی هایپرتروفی کانستریک میوکاردیوم در افزایش فشارخون سیستمیک*

مقاله پژوهشی

سهیلا شبانی[۱] اکبر اللهوردی زاده[۲] پژمان نمه شیری[۳]

10.22067/jacsm.2024.87993.1255

چکیده *مدل‌سازی محاسباتی سیستم قلبی ـ عروقی یکی از حوزه‌های تحقیقاتی مهم هست که به کمک آن می‌توان پاسخ قلب را در حالت‌های سالم و بیماری مورد تجزیه و تحلیل قرار داد. در این پژوهش یک مدل دوبطنی یکپارچه الکترومکانیک ـ رشد برای شبیه‌سازی هایپرتروفی کانستریک ناشی از افزایش فشارخون سیستمیک توسعه داده شده است. با به کارگیری مدل گردش خون سه المان ویندکسل و بسط دادن مدل فشار قلب از پژوهش‌های پیشین، فشار بطن‌های چپ و راست مدل‌سازی شد. پیاده‌سازی روابط سینماتیک رشد کانستریک برای یکپارچه‌سازی با مدل الکترومکانیکی از مطالعات پیشین توسعه داده شد. مدل به طور کامل در نرم‌افزار المان محدود تجاری کامسول پیاده‌سازی شد و اعتبارسنجی آن با پژوهش‌های پیشین انجام گرفت. نتایج نشان داد که بافت برای مقابله با تنش‌های بحرانی رشد پیدا کرده و مقادیر بیشینه تنش را کاهش می‌دهد. همچنین، مشاهده شد که ضخامت دیواره‌های بطن چپ به طور قابل توجهی در این بیماری افزایش پیدا می‌کنند و کسر تخلیه به همراه حجم انتهای دیاستول قلب نیز کاهش پیدا می‌کند. مدل ارائه شده می‌تواند در آینده با گنجاندن فیبرهای پورکینژی و یا استفاده از هندسه قلبی استخراج شده از تصاویر پزشکی بهبود یابد.*

واژه‌های کلیدی الکترومکانیک قلب، رشد، هایپرتروفی، افزایش فشارخون سیستمیک، تحلیل المان محدود.

مقدمه

مدل‌سازی محاسباتی و استفاده از روش المان محدود رویکردی است که به کمک آن می‌توان شناخت بهتری از پدیده‌ها و بافت‌های مختلف موجودات زنده پیدا کرد و مدل‌های ساختاری متفاوتی را برای آن‌ها ارائه داد تا بتوانند رفتار آن‌ها را در شرایط مختلف توصیف کنند [1]. افزایش فشارخون بطن چپ می‌تواند در بیماری‌های مختلف همانند تنگی آئورت، انسداد جزئی مجرای خروجی بطن چپ و باریک شدن شریان‌ها به وجود آید. در این شرایط، قلب چپ دچار تغییرات بنیادی می‌شود تا بتواند نیازهای مکانیکی خود را جبران کند [2]. هنگام افزایش فشارخون سیستمیک، هایپرتروفی کانستریک قلب به دلیل تنش بحرانی ناشی از فشارخون بالا رخ می‌دهد و ضخامت دیواره قلبی افزایش پیدا می‌کند و منجر به اختلال در خونیاری بافت قلب، افزایش سفتی و در نتیجه کاهش عملکرد پمپی قلب می‌شود [3].

رشدی که در پاسخ به تغییرات بحرانی در بافت‌ها و اندام‌ها رخ می‌دهد، رشد تطبیقی نامیده می‌شود و برای سازگاری با شرایط بحرانی صورت می‌گیرد. رشد تطبیقی و بازسازی قلب به طور کلی به عنوان هایپرتروفی قلبی طبقه‌بندی می‌شود. هایپرتروفی قلبی زمانی که با عملکرد طبیعی قلب همراه باشد به عنوان فیزیولوژیک و هنگامی که با اختلال عملکرد قلب همراه باشد به عنوان پاتولوژیک دسته‌بندی می‌شود [2]. هایپرتروفی پاتولوژیک توسط عواملی مانند تنش همودینامیک طولانی مدت و غیرطبیعی ناشی از فشارخون بالا و یا انفارکتوس میوکاردیوم ایجاد می‌شود [4]. با توجه به مشاهدات بالینی، فشارخون

---

* تاریخ دریافت مقاله ۱۴۰۴/۲/۱۹و تاریخ پذیرش آن ۱۴۰۳/۵/۳۰ می‌باشد.

(۱) دانش آموخته کارشناسی ارشد، گروه مهندسی مکاترونیک، دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

(۲) نویسنده مسئول، استادیار، گروه مهندسی مکاترونیک، دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

Email: allahverdizadeh@tabrizu.ac.ir

(۳) دانش آموخته کارشناسی ارشد، گروه مهندسی مکاترونیک، دانشکده مهندسی مکانیک، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

سیستولیک ۱۴۰ میلی‌متر جیوه و یا بیشتر از آن به عنوان افزایش بیش از حد فشار در نظر گرفته می‌شود [5]. گروسمن و همکاران [6] تغییرات میزان هایپرتروفی قلبی بیمارانی را که دچار افزایش بیش از حد فشار و حجم شده بودند مورد ارزیابی قرار دادند. آن‌ها مشاهده کردند که در بیماران مبتلا به افزایش بیش از حد فشار، نسبت ضخامت دیواره به شعاع بطن، در پاسخ به فشارهای افزایش یافته بیشتر می‌شود. از این مشاهده این فرضیه بیان شد که قلب عمدتا به تنش سیستولیک واکنش نشان می‌دهد و در بیمارانی که افزایش بیش از حد فشار را تجربه کرده‌اند، قلب برای جبران نیازهای مکانیکی خود شروع به رشد و بازسازی می‌کند.

اولین مدل برای رشد حجمی در بافت‌های بیولوژیکی حدود دو دهه پیش توسط رودیگز و همکاران [7] معرفی شد این مدل از مفهوم پیکربندی رشد ناسازگار استفاده کرد که تجزیه ضربی گرادیان تغییر شکل را به یک بخش الاستیک و یک بخش رشد انجام می‌دهد. رشد در آنجا به عنوان تغییر در شکل و اندازه بافت با استفاده از تانسور تغییر شکل رشد مدل‌سازی می‌شود. گوکتپ و همکاران [8] برای نخستین بار مدل‌سازی هایپرتروفی کانسنتریک را به کمک تئوری رشد محدود بر اساس تجزیه ضربی تانسور گرادیان تغییر شکل انجام دادند که تابع انرژی کرنش استفاده شده در بخش الاستیک از نوع همسانگرد نئوهوکین بود و رشد حجمی محدود با محرک مکانیکی مدل شده بود. راوش و همکاران [9] روشی برای توضیح و پیش‌بینی تغییرات شکل و عملکرد قلب در پاسخ به افزایش فشارخون سیستمیک و ریوی با استفاده از نظریه مکانیک محیط پیوسته ارائه دادند. فشار اعمالی به بطن چپ و راست در مدل آن‌ها واقع‌گرایانه نبود و در یک بازه زمانی، فشار ثابتی را به لایه داخلی قلب اعمال نمودند. بربراوغلو و همکاران [10] برای کوپل رفتار الکترومکانیکی، از مدل هیل تعمیم‌یافته استفاده کردند که بر اساس تجزیه ضربی گرادیان تغییر شکل به بخش‌های فعال و منفعل و تجزیه اضافی تابع انرژی کرنش بود. از مدل پیشنهادی برای شبیه‌سازی حالت‌های پاتولوژیکی هایپرتروفی کانسنتریک و اکسنتریک استفاده کردند.

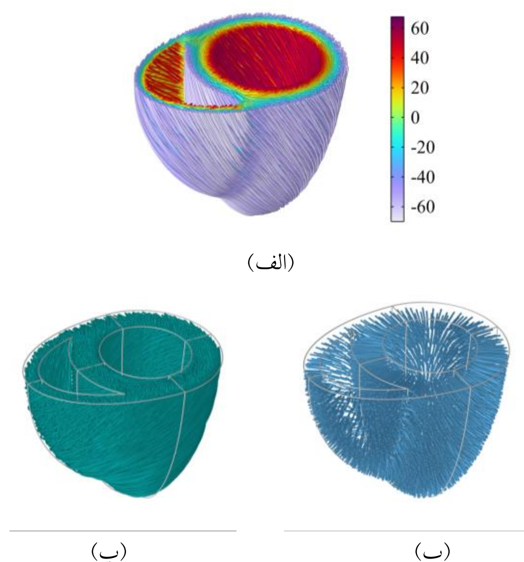
دل بیانکو و همکاران [11] طی مطالعه‌ای چگونگی تأثیر هایپرتروفی بر الکتروفیزیولوژی قلب را بررسی کردند. آن‌ها هایپرتروفی کانسنتریک ناشی از تنگی آئورت را در یک مدل هندسی بطن چپ شبیه‌سازی کردند و فرض کردند که رشد هر نقطه از بافت متفاوت است و تنها یک پارامتر کلی برای سرتاسر قلب نمی‌تواند شرایط بحرانی بافت را توصیف کند. لام و همکاران [12] یک رویکرد جدید برای توصیف رشد حجمی مبتنی بر تنش ایجاد کردند که در آن رفتار رشد همسانگرد و ناهمسانگرد را بدون استفاده از یک تانسور رشد از پیش تعیین شده شبیه‌سازی می‌کرد و تابع انرژی کرنش در مدل از دو جزء انرژی ذخیره شده الاستیک و انرژی مربوط به رشد تشکیل شده بود. میلیچوی و همکاران [13] مدل‌های یادگیری ماشین و شبکه‌های عصبی را ارائه دادند که برای ردیابی هایپرتروفی قلب استفاده می‌شوند. داده‌ها را از چندین بیمار جمع‌آوری کردند و سپس مدل با استفاده از سابقه پزشکی بیمار و سطح فعلی سلامت قلب آموزش داده شد. همچنین یک مدل را با استفاده از روش المان محدود برای شبیه‌سازی هایپرتروفی قلبی ارائه دادند. نتایج نشان داد که مدل المان محدود بسیار کندتر است، اما در مقایسه با مدل یادگیری ماشین دقیق‌تر است، زیرا بر اساس قوانین فیزیکی است که فرایند هایپرتروفی را توصیف می‌کنند. از سوی دیگر، مدل یادگیری ماشین با اینکه سریع است اما نتایج در برخی از آن‌ها کمتر قابل اعتماد است. ناردینوچی و ترسی [14] رشد را در ساختارهای استوانه‌ای دارای لایه‌های مختلف مدل‌سازی کردند و به بررسی رابطه بین رشد ناهمسانگرد و انرژی الاستیک ذخیره شده در بافت‌های نرم فیبردار پرداختند و تمرکز انرژی الاستیک را در محل رابط لایه‌ها نشان دادند. نمه‌شیری و همکاران [15] رویکردی برای مدل‌سازی سینماتیک رشد محدود در بیماری نارسایی قلبی دیاستولیک با استفاده از نرم‌افزار کامسول ارائه دادند. آن‌ها از هندسه دوبطنی ایدئال و تعریف ریزساختار قلب با روش ریاضی و مدل مادی همسانگرد عرضی برای مکانیک منفعل بافت قلب استفاده کردند و پاسخ الکترومکانیکی میوکاردیوم را در مدل‌سازی لحاظ نکرده بودند و پارامتر محرک رشد به صورت سرتاسری برای قلب تعریف شده بود و برای هر نقطه متفاوت نبود. نتایج آن‌ها نشان داد که ضخامت دیواره‌های بطن چپ و راست در پاسخ به تنش‌های بحرانی در بیماری افزایش پیدا می‌کنند و مدل توانست از منظر کیفی و کمی رشد را در نارسایی قلبی دیاستولیک شبیه‌سازی کند. کامسول یک نرم‌افزار تجاری مبتنی بر روش المان محدود است که علاوه بر استفاده در مدل‌سازی قلب، در تحقیقات مختلفی همانند شبیه‌سازی سرطان‌های کبد و پوست به طور گسترده مورد استفاده قرار گرفته است و توانایی آن در حل معادلات غیرخطی نشان داده شده است [16,17].

در این پژوهش، یک مدل الکترومکانیکی دوبطنی قلب با گنجاندن روابط سینماتیک رشد محدود برای شبیه‌سازی رشد در بیماری افزایش فشارخون سیستمیک توسعه داده شده است. روابط الکتروفیزیولوژی و تنش فعال از نوع پدیدارشناختی می‌باشند و روابط گردش خون بر اساس مدل ویندکسل بوده که معادلات فشارهای بطن چپ و راست تعریف شده و رویکرد محاسبه فشار بطنی از پژوهش نمه‌شیری و همکاران [18] توسعه داده شده است. روابط سینماتیک رشد محدود برای بیماری مذکور به صورت کانسنتریک در نظر گرفته شده است و کوپل بین رشد و الکترومکانیک قلب در مدل گنجانده شده است تا رشد میوکاردیوم به صورت واقع‌گرایانه‌تر و در خلال رفتار واقعی قلب شبیه‌سازی شود. مدل رشد در نرم‌افزار کامسول پیاده‌سازی شده است که رویکرد پیاده‌سازی این روابط از پژوهش پیشین نمه‌شیری و همکاران [15] اتخاذ شده و در این پژوهش با گنجاندن رفتار الکترومکانیکی قلب بسط داده شده است. اعتبارسنجی بخش‌های مختلف مدل نیز با پژوهش‌های پیشین صورت گرفته است.

مواد و روش‌ها

ریزساختار قلب

هندسه دوبطنی با استفاده از ابزارهای داخلی کامسول، با برش دادن دو بیضی متحدالمرکز، مطابق با ابعاد هندسه دوبطنی ایدئال معرفی شده توسط بربراوغلو و همکاران [10] ایجاد شد. برای برقراری فرض رأس همسانگرد، مشابه کار اعظم [19] یک ناحیه استوانه‌ای کوچک به قطر ۱ سانتی‌متر تعریف شد با توجه به این فرض، هدایت الکتریکی و خواص مکانیکی میوکاردیوم در رأس به صورت همسانگرد تعریف شدند. به دلیل عدم اطلاع از ویژگی‌های دقیق فیبر و برای جلوگیری از تکینگی در قسمت رأس فرض مشابهی نیز توسط الحاربی و همکاران [20] به کار گرفته شد. لازم به ذکر است که برای ساده‌سازی از الیاف پورکنژی، دریچه‌های بطنی و عضلات پاپیلاری در طراحی هندسه صرف نظر شد [21]. برای آنکه خاصیت ناهمسانگرد میوکاردیوم در مدل‌سازی لحاظ شود، لازم بود تا ریزساختار آن تعریف شود و برای این کار، ابتدا فاصله بین لایه‌های داخلی و خارجی میوکاردیوم محاسبه شد و به کمک آن متغیری برای تعیین زاویه فیبرها در داخل دیواره تعریف شد تا زاویه آن‌ها از لایه خارجی به سمت لایه داخلی به صورت خطی تغییر کند [15]. جهت‌گیری فیبرها از ۷۰− درجه در اپیکاردیوم تا ۷۰+ درجه در اندوکاردیوم فرض شد [10]. شیت‌ها به صورت عمود بر لایه‌های داخلی و خارجی میوکاردیوم و در جهت شعاعی قلب تعریف شدند [18]. جهت‌گیری عمود بر شیت‌ها نیز از ضرب خارجی بردار فیبر و شیت تعیین شد. جهت‌گیری‌های هر سه بردار فیبر f_0، شیت s_0، و عمود بر شیت n_0، در شکل ۱) نمایش داده شده است.



شکل ۱ (الف) جهت‌گیری فیبرها با نوار رنگ درجه آن‌ها نسبت به سطح مقطع عرضی میوکاردیم، (ب) جهت‌گیری شیت‌ها و (پ) عمود بر شیت‌ها

پاسخ الکتریکی

فرمول‌بندی پتانسیل غشای میوکاردیوم بر اساس مدل پدیدارشناختی نش و پانفیلوف [22] به صورت زیر تعریف شد:

$$\chi_m\left(C_m\frac{\partial\Phi}{\partial t}+I_{ion}\right)+\nabla.(-D\nabla\Phi)=0 \qquad (۱)$$

معادله (۱) دینامیک پتانسیل غشا را کنترل می‌کند و در آن، متغیر Φ نشان‌دهنده پتانسیل غشای میوکاردیوم است. پارامترهای C_m و χ_m به ترتیب ظرفیت‌پذیری غشای میوکاردیوم و نرخ سطح غشا بر حجم کاردیومیوسیت را نشان می‌دهند. I_{ion}، جریان یونی در مقیاس سلولی را مدل می‌کند و توسط مجموعه‌ای از معادلات دیفرانسیل توصیف می‌شود و عملگر ∇ در پیکربندی مادی (X، Y و Z) تعریف شد $\nabla=\left(\frac{\partial}{\partial X},\frac{\partial}{\partial Y},\frac{\partial}{\partial Z}\right)^T$. جریان یونی الکتریکی در مقیاس سلولی در این پژوهش وابسته به پتانسیل غشا و بازیابی میوکاردیوم به صورت معادله (۲) تعریف شد:

$$I_{ion}=\hat{I}_e^{\phi}(\Phi,r) \qquad (۲)$$

که در آن $\hat{I}_e^{\phi}$، عبارت منبع جریان است که مسئول تغییرات میدان الکتریکی با متغیر بازیابی r، در طول یک سیکل کامل قلبی

است. در این پژوهش از مدل وابسته به دو متغیر آلیو و پانفیلوف [23] برای توصیف الکتروفیزیولوژی میوکاردیوم در مقیاس سلولی استفاده شد:

$$\partial_\tau \phi = \hat{\imath}^{\phi}(\phi,r) = c\phi(\phi-\alpha)(\phi-1)+r\phi$$
$$\partial_\tau r = \hat{\imath}^{r}(\phi,r) = \gamma + \frac{\mu_1 r}{(\mu_2+\phi)}[-r-c\phi(\phi-b-1)] \qquad (۳)$$

α، b و c پارامترهای مدل هستند و $\gamma+\frac{\mu_1 r}{(\mu_2+\phi)}$ خواص بازیابی پتانسیل غشا را کنترل می‌کند. ϕ و τ، نیز به ترتیب متغیر بدون بعد پتانسیل غشا و زمان می‌باشند. روابط لازم برای تبدیل این متغیرهای بدون بعد به حالت دارای بعد، در پژوهش‌های پیشین اشاره شده است [10,21]. این پارامترها دارای توصیف فیزیولوژیکی واضحی نیستند و مدل از نوع پدیدارشناختی می‌باشد. در معادله (۱)، D تانسور هدایت الکتریکی میوکاردیوم است و به صورت معادله (۴) تعریف می‌شود [21]:

$$D = d_{iso} I + d_{ani} f_0 \otimes f_0 \qquad (۴)$$

که در آن، d_{iso} سرعت هدایت الکتریکی همسانگرد بافت است و d_{ani} سرعت هدایت الکتریکی در جهت فیبرهای میوکاردیوم را توصیف می‌کند. $\otimes$، ضرب دایادیک بوده و I نیز تانسور همانی می‌باشد. مقادیر پارامترهای مدل الکتروفیزیولوژی مطابق با جدول (۱) اتخاذ شد.

جدول ۱ مقادیر پارامترهای مدل الکتروفیزولوژی به همراه شرایط اولیه (به جز موارد اشاره شده، سایر مقادیر از کانسیز و همکاران [21] اتخاذ شد)

پارامتر	مقدار	واحد	مرجع
χ_m	۱۶۰۰۰۰	m^{-1}	[24]
C_m	۰/۰۱	$F\ m^{-2}$	[24]
c	۸	–	–
α	۰/۰۱	–	–
b	۰/۱۵	–	–
γ	۰/۰۰۰۵	–	–
μ_1	۰/۱۲	–	–
μ_2	۰/۳	–	–
d_{iso}	۰/۴	$mm^2\ ms^{-1}$	–
d_{ani}	۴	$mm^2\ ms^{-1}$	–
شرایط اولیه			
Φ	۰/۰۸−	V	–
r	۰	–	–

تنش فعال میوکاردیوم

مدل تنش فعال از پژوهش نش و پانفیلوف [22] گرفته شد و برای آنکه سازگاری واحدها در مدل لحاظ شود، معادلات مطابق رویکرد اعظم و همکاران [24] اصلاح شدند:

$$\frac{\partial S_a}{\partial t} = \epsilon(\Phi)\left(K_{Sa}\left[\frac{\Phi-B}{A}\right]-S_a\right) \qquad (۵)$$

که در آن S_a تنش فعال و K_{Sa}، A و B پارامترهای ثابت هستند و تابع تأخیر $\epsilon(\Phi)$ مطابق معادله (۶) تعریف شد [24]:

$$\epsilon(\Phi) = \epsilon_0 + (\epsilon_\infty - \epsilon_0)\exp\left(-\exp\left(-\xi(\Phi-\Phi_{threshold})\right)\right) \qquad (۶)$$

که در آن ϵ_0، ϵ_∞، ξ و $\Phi_{threshold}$ پارامترهای مدل می‌باشند. مقادیر پارامترهای مدل تنش فعال در جدول (۲) نمایش داده شده است.

جدول ۲ مقادیر پارامترهای مدل تنش فعال به همراه شرایط اولیه [19]

پارامتر	مقدار	واحد
K_{Sa}	۱۲۰	kPa
A	۰/۱	V
B	۰/۰۸−	V
ϵ_0	۴/۵	s^{-1}
ϵ_∞	۳۰	s^{-1}
ξ	۱۰	V^{-1}
$\Phi_{threshold}$	۰/۰۳−	V
شرایط اولیه		
S_a	۰	kPa

مکانیک قلب و سینماتیک رشد

برای مدل‌سازی رشد قلب در بیماری افزایش فشارخون سیستمیک از رویکرد سینماتیک رشد محدود استفاده شد [7]. مطابق این رویکرد، گرادیان تغییر شکل F مطابق معادله (۷) به دو بخش الاستیک F^e و رشد F^g به صورت ضربی تجزیه می‌شود. تجزیه ضربی تانسور گرادیان تغییر شکل در رشد محدود را این گونه می‌توان تصور کرد که اجزای کوچک سازنده یک محیط پیوسته، ابتدا در همان جای خود رشد می‌کنند و به یک پیکربندی میانی می‌رسند و این تغییرات توسط F^g توصیف می‌شود. سپس این اجزا از پیکربندی میانی توسط تانسور تغییر شکل الاستیک

به فرم ثانویه در پیکربندی تغییر شکل یافته می‌رسند:

$$F=F^{e}F^{g} \quad (۷)$$

در معادله بالا F^e تانسور تغییر شکل الاستیک بافت است که توسط آن اجزای کوچک رشد یافته در پیکربندی میانی، از جای خود حرکت می‌کنند و در انتها یک مجموعه منظم و رشد یافته را در پیکربندی تغییر شکل یافته تشکیل می‌دهند و محاسبات رشد بر مبنای آن به صورت زیر انجام می‌گیرد:

$$F^{e}=FF^{g-1} \quad (۸)$$

که در آن F^{g-1} بیانگر معکوس تانسور تغییر شکل رشد است. تانسور تغییر شکل رشد در این پژوهش به صورت معادله (۹) به نحوی تعریف شد که رشد از نوع کانسنتریک بوده و در جهت شیت‌های میوکاردیوم صورت گیرد [11]:

$$F^{g}=I+(\vartheta^{g}-1)s_0\otimes s_0 \quad (۹)$$

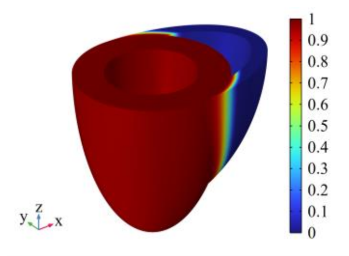
که در آن ϑ^g ضریب رشد بافت بوده و تکامل آن توسط معادله دیفرانسیل مرتبه اول توصیف می‌شود. در رأس میوکاردیوم رشد به صورت همسانگرد فرض شد [15]:

$$F^{g}=\vartheta^{g}I \quad (۱۰)$$

در این پژوهش معادله تکامل رشد به صورت وابسته به تنش در نظر گرفته شد و نسخه‌ای ساده شده از معادله تکاملی ارائه شده توسط بربراوغلو و همکاران [10] اتخاذ شد تا حجم محاسبات کاهش یابد. این رویکرد مطابق با روش‌های جدید مدل‌سازی رشد می‌باشد که در آن معادله تکاملی رشد $\dot{\vartheta}^g$، وابسته به سرعت رشد τ_v و محرک رشد در نظر گرفته می‌شود [25,26]:

$$\dot{\vartheta}^{g}=\frac{1}{\tau_v}\langle tr(\tau)-p^{h}\rangle \quad (۱۱)$$

عبارت $\langle tr(\tau)-p^h\rangle$، محرک رشد بوده و بیان می‌کند که رشد میوکاردیوم زمانی رخ می‌دهد که اثر تانسور تنش کیرشهف $tr(\tau)$، بزرگ‌تر از تنش هومئوستاتیک p^h، بافت باشد ($tr(\tau)-p^h>0$)، در غیر این صورت مقدار آن صفر خواهد بود و رشد صورت نمی‌گیرد [15]. مقدار پارامتر سرعت رشد با توجه به پژوهش بربراوغلو و همکاران [10] برابر ۰/۱ مگاپاسکال بر ثانیه اتخاذ شد. برای واقع‌گرایانه بودن مقدار تنش هومئوستاتیک بافت، ابتدا روابط رشد از مدل جدا شدند و سه سیکل رفتار الکترومکانیکی قلب شبیه‌سازی شد و در انتهای سیکل سوم، اثر تنش کیرشهف برای سرتاسر میوکاردیوم استخراج شد و برای هر نقطه از بافت به صورت تنش هومئوستاتیک تعریف شد. در واقع از ابتدای سیکل چهارم رشد ناشی از فشارخون بیش از حد فشار خون شبیه‌سازی شد و کوپل بین فیزیک رشد و الکترومکانیک قلب در شبیه‌سازی گنجانده شد. این رویکرد یکی از نوآوری‌های این پژوهش است و نسبت به مدل‌های پیشین رشد که تنش هومئوستاتیک را به صورت یک پارامتر کلی برای بافت در نظر می‌گرفتند، واقع‌گرایانه‌تر می‌باشد [15,27]. شایان ذکر است که این روش برای برخی مدل‌های رشد نیز اتخاذ شده است اما این مدل‌ها یا رفتار الکترومکانیکی قلب را لحاظ نکرده بودند و یا از هندسه تک‌بطنی در شبیه‌سازی استفاده نمودند [11,26]. از آنجایی که در این پژوهش بر روی رشد فشارخون افزایش فشارخون سیستمیک تمرکز شده است و این بیماری مرتبط با رشد بطن چپ قلب است، رشد فقط برای بطن چپ در نظر گرفته شد و ضریب رشد در معادلات بطن راست لحاظ نشد [9,11]. به منظور جلوگیری از ایجاد ناپیوستگی احتمالی در معادلات مکانیک قلب، از یک تابع پله مطابق با رویکرد ارائه شده توسط اعظم و همکاران [24] استفاده شد تا مقدار ضریب رشد و تغییرات آن به نرمی در بطن راست غیرفعال شود و رشدی در آن صورت نگیرد. مطابق با روش پژوهش مذکور، ابتدا متغیری بر اساس ابعاد مدل هندسی و معادله بیضی تعریف شد سپس این متغیر به عنوان ورودی در تابع در نظر گرفته شد تا بطن چپ و راست را مطابق شکل ۲) به نرمی از هم جدا کند که در آن عدد ۱ برای بطن چپ و مقدار صفر برای بطن راست می‌باشد. این تابع پله در معادله (۱۱) استفاده شد تا رشدی برای بطن راست صورت نگیرد و رشد فقط در بطن چپ فعال باشد.



شکل ۲ تفکیک بطن چپ (مقدار ۱) و راست (مقدار صفر) با استفاده از یک تابع پله برای غیرفعال کردن رشد در بطن راست

برای پاسخ منفعل میوکاردیوم در این پژوهش، از مدل

هایپرالاستیک همسانگرد عرضی پیشنهاد شده توسط هولزافپل و اگدن [28] استفاده شد. با فرض تقریبا تراکم‌ناپذیری میوکاردیوم، تابع انرژی کرنش به بخش‌های حجم ثابت و حجمی تجزیه شد. بخش حجم ثابت شامل یک عبارت همسانگرد مبتنی بر $\overline{I_1^e}$ و یک عبارت ناهمسانگرد در جهت فیبر $\overline{I_{4f}^e}=f_0.(\overline{C^e}f_0)$، بود. بخش حجمی، فرض تقریبا تراکم‌ناپذیری میوکاردیوم را از طریق مدول حجمی k، اعمال می‌کند و مطابق پژوهش الحاربی و همکاران [20] برابر ۲۵۰ کیلوپاسکال اتخاذ شد. در مدل مکانیک منفعل برای نشان دادن رفتار سفتی بافت قلب در جهت فیبرهای عضلانی از یک تابع نمایی در عبارت ناهمسانگرد استفاده شده است. با این حال، وقتی بافت تحت تنش فشاری است سهم فیبرها در تغییر شکل میوکاردیوم ناچیز است و به همین دلیل عبارت ناهمسانگرد فقط زمانی که $\overline{I_{4f}^e}>1$ باشد در تابع انرژی کرنش لحاظ می‌شود [29]. تابع انرژی کرنش رأس به دلیل فرض رأس همسانگرد، صرفا توسط تابع انرژی کرنش همسانگرد رابطه (۱۲) مدل شد [29]:

$$\psi_{e,\,isotropic}=\frac{a_i}{2b_i}\exp\left(b_i\left(\overline{I_1^e}-3\right)\right) \quad (۱۲)$$

$$\psi_{e,\,fiber}=\frac{a_f}{2b_f}\left(\exp\left(b_f\left(\overline{I_{4f}^e}-1\right)^2\right)-1\right) \quad (۱۳)$$

$$\psi_{e,\,vol}=\frac{k(J^e-1)\ln(J^e)}{2} \quad (۱۴)$$

$\overline{I_1^e}$ در معادله (۱۲) نشان دهنده اولین ناوردای تانسور کوشی ـ گرین راست حجم ثابت الاستیک $\overline{C^e}=J^{e^{-\frac{2}{3}}}(F^{eT}F^e)$ است و J^e دترمینان تانسور تغییرشکل الاستیک است. a_i، b_i، a_f و b_f پارامترهای مدل می‌باشند و مقادیر آن‌ها بر اساس پژوهش هولزاپفل و اگدن [28] به ترتیب برابر با ۲/۲۸۰ کیلوپاسکال، ۹/۷۲۶، ۱/۶۸۵ کیلوپاسکال و ۱۵/۷۷۹ اتخاذ شد. جزئیات بیشتر نحوه تعریف روابط رشد در کامسول، در پژوهش نمه‌شیری و همکاران [15] موجود می‌باشد. به منظور کوپل کردن رفتارهای الکتریکی و مکانیکی، تنش فعال محاسبه شده در معادله (۵) به تنش دوم پیولاکیرشهف در امتداد جهت فیبر، شیت و عمود بر شیت به نحوی اضافه شد که مقدار آن در جهت شیت و عمود بر شیت، ۴۰ ٪ مقدار آن در امتداد جهت فیبر باشد [30]. در ادامه برای یکپارچه‌سازی و کوپل مدل الکترومکانیکی توضیحاتی لازم است. به طور خلاصه، انجام تجزیه ضربی گرادیان تغییر شکل به بخش‌های الاستیک و رشد برای شبیه‌سازی فرایند رشد لازم می‌باشد که در خلال این روند، مدل مادی تعریف شده باید بر مبنای تانسور تغییر شکل الاستیک یعنی معادله (۸) باشد. معادله (۸) وابسته به تانسور تغییر شکل رشد است که تغییر و تحولات ضریب رشد موجود در تانسور رشد در خلال زمان بر اساس معادله (۱۱) توصیف می‌شود. با توجه به معادلات (۱۲) تا (۱۴) می‌توان دریافت که تمامی متغیرهای اساسی تابع انرژی کرنش، مانند ناورداها و همچنین دترمینان، بر مبنای تانسور الاستیک می‌باشد و کوپل مدل الکترومکانیکی با سینماتیک رشد به وضوح در آنجا خود را نشان داده است. برای آنکه بتوان فرایند رشد را در کامسول شبیه‌سازی نمود، تنش دوم پیولاکیرشهف به صورت معادله (۱۵) تعریف شد [15]:

$$S=J^gF^{g-1}\left(\frac{\partial\psi_{vol}}{\partial E^e}+\frac{\partial\overline{\psi_{iso}}}{\partial E^e}\right)F^{g-T} \quad (۱۵)$$

که در آن $E^e=\frac{1}{2}(F^{eT}F^e-I)$، تانسور کرنش گرین ـ لاگرانژ الاستیک و J^g دترمینان تانسور تغییرشکل رشد است.

گردش خون مدل دوبطنی و تحلیل همگرایی مش در مدل

برای شبیه‌سازی جریان خون در بطن‌ها از دو مدل سه عنصری ویندکسل برای نشان دادن مدارهای سیستمیک و ریوی استفاده شد. سیکل‌های چندگانه برای به دست آوردن حالت پایدار اجرا شد و حلقه‌های فشار ـ حجم در سه سیکل به پایداری رسیدند. جریان‌های ورودی و خروجی برای هر بطن به صورت زیر تعریف شدند که بر مبنای گرادیان فشار در داخل بطن‌ها می‌باشد [31]. برای بطن چپ:

$$\begin{aligned}
Q_{in,\,lv}&=\frac{(P_{LA}-P_{LV})}{R_{mt}},\ \text{if } P_{LA}>P_{LV}\\
Q_{in,\,lv}&=0,\ \text{if } P_{LA}\le P_{LV}\\
Q_{out,\,lv}&=\frac{(P_{LV}-P_{sys})}{R_{ao}},\ \text{if } P_{LV}>P_{Sys}\\
Q_{out,\,lv}&=0,\ \text{if } P_{LV}\le P_{Sys}
\end{aligned} \quad (۱۶)$$

و برای بطن راست:

$$\begin{aligned}
Q_{in,\,rv}&=\frac{(P_{RA}-P_{RV})}{R_{tri}},\ \text{if } P_{RA}>P_{RV}\\
Q_{in,\,rv}&=0,\ \text{if } P_{RA}\le P_{RV}
\end{aligned}$$

$$Q_{out,rv}=\frac{(P_{RV}-P_{Pul})}{R_{pu}},\ \text{if } P_{RV}>P_{Pul}$$
$$Q_{out,rv}=\ 0\ ,\ \text{if } P_{RV}\leq P_{Pul}$$
(۱۷)

که در آن P_{LA}، R_{mt}، R_{ao}، P_{RA}، R_{tri} و R_{pu} به ترتیب پارامترهای فشار دهلیز چپ، مقاومت دریچه میترال، مقاومت دریچه آئورتی، فشار دهلیز راست، مقاومت دریچه سه‌لتی و دریچه ریوی هستند. P_{LV} و P_{RV} فشار بطن چپ و راست هستند و متغیرهای P_{Sys} و P_{Pul} نیز به ترتیب فشار سیستمیک و ریوی قلب می‌باشند که توسط مدل سه المان ویندکسل محاسبه شدند [32].

فشار بطنی در این پژوهش به نحوی تعیین شد که حجم محفظه‌ها برابر با حجم جریان‌های خون ورودی و خروجی از مدل‌های ویندکسل باشد. فشار بطن‌ها مطابق رابطه (۱۸) محاسبه شد [18]:

$$P_{BiV}=\omega(\Omega_{cur}-\Omega_{div})\qquad(۱۸)$$

که در آن Ω_{div} حجم بطن را از قضیه دیورژانس محاسبه می‌کند و Ω_{cur} حجم خونی است که با توجه به جریان‌های روابط (۱۶) و (۱۷) محاسبه می‌شود. مقدار پارامتر ω بزرگ و برابر ۱۰۰۰ میلی‌متر جیوه بر میلی‌لیتر در نظر گرفته شد تا فشار بطنی را بر اساس حجم‌های محاسبه شده کنترل کند [19]. برخلاف پژوهش پیشین که از یک نوع رابطه (۱۸) برای محاسبه فشار بطن چپ استفاده کرده بود، در این پژوهش دو نوع از رابطه (۱۸)، یک نوع برای بطن چپ و نوع دیگر برای بطن راست استفاده شد تا فشار بطن چپ و راست را بتوان متناسب با جریان‌های ورودی و خروجی محاسبه نمود. پارامترها و شرایط اولیه مدل فشارخون مطابق با جدول (۳) تنظیم شدند.

لازم است این نکته مورد توجه قرار بگیرد که در این پژوهش بر روی رشد ناشی از افزایش فشارخون سیستمیک تمرکز شده است. در واقع، بیماری فشارخون شامل سه فاز می‌باشد؛ در فاز اول تغییرات عملکردی ناشی از این بیماری به وجود می‌آیند و مقاومت عروق افزایش پیدا کرده و قلب باید توان بیشتری را به کار گیرد تا بتواند خون را به داخل بدن پمپ کند و به همین دلیل فشار بطنی را افزایش می‌دهد [5]. در فاز دوم بیماری، قلب برای اینکه بتواند فشار و تنش بالای به وجود آمده را تحمل کند، رشد پیدا می‌کند و ساختار دیواره‌ها و بافت میوکاردیوم تغییر می‌یابد تا فشار را کاهش دهد [35]. بعد از آن که فشار کاهش پیدا کرد قلب به مرور زمان و با انجام درمان مناسب، به حالت نرمال خود نزدیک می‌شود. با گذشت زمان اگر بیماری درمان نشود، بیماری وارد فاز سوم خود شده و رشد غیرقابل برگشت میوکاردیوم موجب اختلال در عملکرد پمپی قلب شده و در نهایت منجر به سکته یا ایست قلبی و یا نارسایی قلبی در فرد می‌شود [36]. شبیه‌سازی انجام شده در این پژوهش در فاز دوم و سوم بیماری افزایش فشارخون سیستمیک رخ می‌دهد و در نتیجه تغییرات ساختاری ناشی از فشارخون بالا در میوکاردیوم شبیه‌سازی می‌شوند و اثر آن بر روی عملکرد پمپی قلب مطالعه می‌شود. مطابق پژوهش‌های دل بیانکو و همکاران [11] و جنت و همکاران [25] فرض شده است که قلب فرد تا زمانی که مدل نرمال به پایداری می‌رسد در حالت سالم بوده و بعد از آن، شخص وارد فاز دوم بیماری افزایش فشارخون سیستمیک شده و قلب برای اینکه بتواند تنش‌های بالای وارده و فشارخون بالا را تحمل کند رشد پیدا می‌کند. در این پژوهش، در سیکل سوم مدل به پایداری رسید و از سیکل چهارم رشد بافت شروع شد و تا سیکل هفدهم ادامه پیدا کرد. برای حل مدل، جابه‌جایی‌ها در سطح بالایی قلب ثابت فرض شدند تا از حرکت سطح قلب در همه جهات جلوگیری شود [10,15]. سطح بیرونی قلب بدون شارالکتریکی فرض شد و زمان هر سیکل قلبی ۱ ثانیه در نظر گرفته شد و حلگر نرم‌افزار کامسول مطابق پژوهش‌های پیشین تنظیم شد که در آن گام زمانی استخراج نتایج بر روی ۲ میلی‌ثانیه تنظیم شد تا نمودارها دارای کیفیت مناسبی باشند و گام زمانی بیشینه حلگر بر روی ۱۰ میلی‌ثانیه قرار داده شد تا کامسول گام‌های بسیار بزرگ را مورد استفاده قرار ندهد و حل مسئله با مشکل مواجه نشود [18,29]. برای تحریک میوکاردیوم، پالس تحریک به گره دهلیزی ـ بطنی در سطح بالایی مدل اعمال شد [37]. در این پژوهش از المان‌های چهاروجهی برای مش زدن مدل استفاده شد و برای انجام تحلیل همگرایی مش از سه تعداد مختلف المان با اندازه‌های درشت، ریز و بسیار ریز با تعداد ۱۷۴۶۷، ۲۸۲۶۱ و ۴۴۸۸۱ عدد استفاده شد که در شکل (۳)

نمایش داده شده‌اند.

برای مقایسه تفاوت مش‌ها و اطمینان از مستقل بودن نتایج از مش انتخاب شده، مقادیر فشار و حجم بطن چپ و راست و همچنین میانگین تنش مایزس در سرتاسر میوکاردیوم در زمان بیشینه فشار سیکل سوم بطن چپ (۲۱۰۰ میلی‌ثانیه) با یکدیگر مقایسه شد که در جدول (۴) نشان داده شده است. با توجه به نتایج می‌توان دریافت که تفاوت بین مش‌های ریز و بسیار ریز برای تمامی کمیت‌ها کمتر از ۵ درصد است و مش ریز برای شبیه‌سازی مدل مناسب می‌باشد. شایان ذکر است که تفاوت بین مش‌های درشت و ریز در کمیت‌های بطن راست بیشتر از ۵ درصد بوده و نشان می‌دهد که انتخاب مش در نتایج بطن راست تأثیر به‌سزایی دارد.

جدول ۳ مقادیر پارامترهای مدل گردش خون به همراه شرایط اولیه

پارامتر	مقدار	واحد	مرجع
P_{LA}	۱۲	mmHg	[19]
R_{mt}	۰/۰۰۵۴	mmHg s ml^{-1}	[24]
R_{ao}	۰/۰۴۲	mmHg s ml^{-1}	[24]
P_{RA}	۳	mmHg	[33]
R_{tri}	۰/۰۰۴۲	mmHg s ml^{-1}	[24]
R_{pu}	۰/۰۲۵	mmHg s ml^{-1}	[24]
شرایط اولیه			
P_{LV}	۰	mmHg	–
P_{RV}	۰	mmHg	–
P_{Sys}	۸۰	mmHg	[19]
P_{Pul}	۱۵	mmHg	[34]

(الف)

(ب)

(پ)

شکل ۳ مش‌های درشت (الف) ریز (ب) و بسیار ریز (پ) که برای انجام تحلیل همگرایی مش استفاده شدند

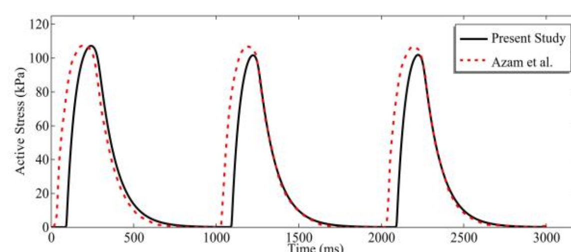
با توجه به نتایج می‌توان دریافت که تفاوت بین مش‌های ریز و بسیار ریز برای تمامی کمیت‌ها کمتر از ۵ درصد است و مش ریز برای شبیه‌سازی مدل مناسب می‌باشد. شایان ذکر است که تفاوت بین مش‌های درشت و ریز در کمیت‌های بطن راست بیشتر از ۵ درصد بوده و نشان می‌دهد که انتخاب مش در نتایج بطن راست تأثیر به‌سزایی دارد.

جدول ۴ تحلیل همگرایی مش در مدل بر اساس کمیت‌های فشار بر حسب میلی‌متر جیوه، حجم بر حسب میلی‌لیتر و تنش بر حسب کیلوپاسکال

کمیت	مقدار کمیت در انواع اندازه مش			اختلاف (٪)	
	درشت	ریز	بسیار ریز	درشت ـ ریز	ریز ـ بسیار ریز
فشار بطن چپ	۱۱۷/۷۲	۱۲۰	۱۲۰/۱۲	۱/۹۳۶	۰/۱
فشار بطن راست	۱۸/۹۶۵	۱۸/۰۲۹	۱۸/۰۰۸	۵/۱۹۱	۰/۱۱۶
حجم بطن چپ	۴۳/۰۰۱	۴۴/۰۸۲	۴۴/۱۵۸	۲/۵۱۳	۰/۱۷۲
حجم بطن راست	۸/۰۵۳	۸/۹۵۶	۸/۹۶۷	۱۱/۲۱۳	۰/۱۲۲
میانگین تنش مایزس	۳۶/۱۳۷	۳۵/۲۶۴	۳۵/۴۹۲	۲/۴۷۵	۰/۶۴۶

اعتبارسنجی

برای اعتبارسنجی مدل الکترومکانیکی، نتایج تنش فعال میوکاردیوم برای نقطه‌ای در فاصله میانی مدل در سطح بیرونی بطن چپ با نتایج اعظم [19] مقایسه شد و در شکل ۴) نمایش داده شده است. نتایج مدل منطبق بر پژوهش پیشین است و اختلاف اندک بین نتایج می‌تواند به دلیل هندسه و رویکرد متفاوت تعریف ریزساختار قلب باشد. با این حال، در انتهای هر سیکل قلبی تنش فعال در هر دو پژوهش به یک مقدار مشابه منتهی می‌شوند و این رفتار نشان از تطابق کلی مدل با پژوهش پیشین دارد.



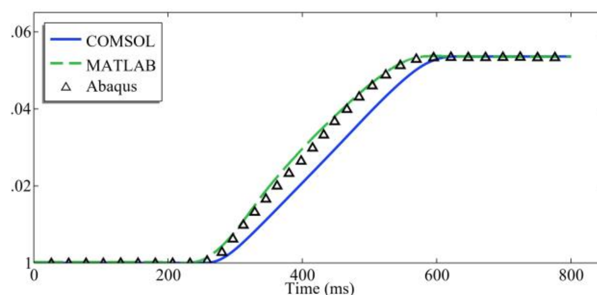
شکل ۴ اعتبارسنجی تنش فعال با نتایج اعظم [19]

کسر تخلیه، درصد خونی را نشان می‌دهد که قلب در هر ضربان به داخل بدن پمپ می‌کند. مقدار کسر تخلیه بطن چپ در این پژوهش برابر با ۵۱/۴۶ ٪ بود و در مقایسه با مدل بربراوغلو و همکاران [10] که ابعاد هندسه از آن اتخاذ شده بود و کسر تخلیه برابر ۴۶٪ بود، نتیجه بهتری به دست آمده است زیرا بر اساس مشاهدات بالینی مقدار کسر تخلیه بطن چپ در قلب انسان سالم به طور میانگین ۵۷ با انحراف معیار ۶ درصد می‌باشد [38]. در نتیجه، کسر تخلیه بطن چپ در این پژوهش نسبت به پژوهش بربراوغلو و همکاران [10] به مقدار مربوطه نزدیک‌تر می‌باشد و مدل بهبود یافته است. شایان ذکر است که این اختلاف در نتایج می‌تواند به دلایل مختلف مانند استفاده از رویکرد متفاوت برای تعیین ریزساختار قلب، مدل مادی متفاوت، نحوه کوپل رفتار الکتریکی و مکانیکی قلب، نحوه شبیه‌سازی فشار بطنی و شرایط مرزی متفاوت باشد. تفاوت بسیار مهم بین دو مدل در نحوه شبیه‌سازی فشار بطنی می‌باشد. در مدل بربراوغلو و همکاران [10] فشار هر بطن به طور جداگانه محاسبه نمی‌شد بلکه با استفاده از یک مدل سه عنصری ویندکسل ابتدا فشار بطن چپ محاسبه و یک‌پنجم آن به بطن راست اعمال می‌شد که این نوع شبیه‌سازی، رفتار واقع‌گرایانه و فیزیولوژیک قلب را بیان نمی‌کند زیرا فشار بطن راست نیز وابسته به جریان‌های ورودی و خروجی از دریچه‌های آن است [5] برای اعتبارسنجی بهتر مدل الکترومکانیکی، برخی کمیت‌های گردش خون با داده‌های بالینی مقایسه شد که نتایج مربوطه در جدول (۵) قرار داده شده است. نتایج به دست آمده تطابق خوبی با نتایج گزارش شده از داده‌های قلب انسان داشتند.

جدول ۵ مقایسه نتایج کمیت‌های گردش خون نرمال با داده‌های بالینی

کمیت	مقدار در این پژوهش	محدوده نرمال بالینی
کسر تخلیه بطن چپ (درصد)	۵۱/۴۶	میانگین ۵۷ با انحراف معیار ۶ درصد [38]
بیشینه فشار بطن چپ (میلی‌مترجیوه)	۱۲۰	میانگین ۱۱۳ با انحراف معیار ۱۸ میلی‌مترجیوه [39]
کسر تخلیه بطن راست (درصد)	۵۰/۹۴	[40] ٪ ۷۳-۴۷
بیشینه فشار بطن راست (میلی‌مترجیوه)	۲۵/۲۴	میانگین ۲۸ با انحراف معیار ۷ میلی‌مترجیوه [41]

برای اعتبارسنجی پیاده‌سازی روابط رشد، نوع همسانگرد رشد با به‌کارگیری هندسه این پژوهش با نتایج پژوهش تربتی و همکاران [42] که در نرم‌افزارهای متلب و آباکس با هندسه‌ای متفاوت شبیه‌سازی کرده بودند، مقایسه شد. برای این اعتبارسنجی از مدل نئوهوکین برای مکانیک منفعل استفاده شد و روابط رشد به صورت وابسته به تنش در نظر گرفته شدند و یک فشار بالینی بر اندوکاردیوم اعمال شد [8]. شکل (۵) بیشترین میزان رشد را در میوکاردیوم نشان می‌دهد و با وجود متفاوت بودن ابعاد هندسه‌های دو پژوهش، نتایج مطابقت خوبی را نشان می‌دهند. بیشترین اختلاف در حدود ۴۰۰ میلی‌ثانیه یعنی میانه سیکل اتفاق می‌افتد اما نتایج بعد از همگرایی در انتهای سیکل بر هم منطبق هستند. در واقع تفاوت کامل سه روش حل در نرم‌افزارهای متلب، آباکس و کامسول در نتیجه نهایی تغییر زیادی ایجاد نکرد که نشان از درستی پیاده‌سازی فرایند رشد در این نرم‌افزار دارد. شایان ذکر است که اعتبارسنجی پیاده‌سازی روابط رشد در پژوهش پیشین نمه‌شیری و همکاران [15] با مراجع دیگر نیز انجام شده است که جزئیات بیشتر این اعتبارسنجی در آنجا قید شده است.

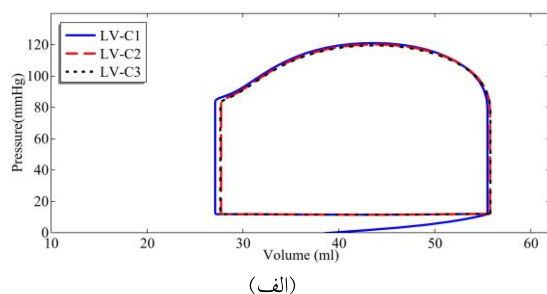


شکل ۵ اعتبارسنجی پیاده‌سازی روابط رشد در پژوهش حاضر با پژوهش پیشین [42]

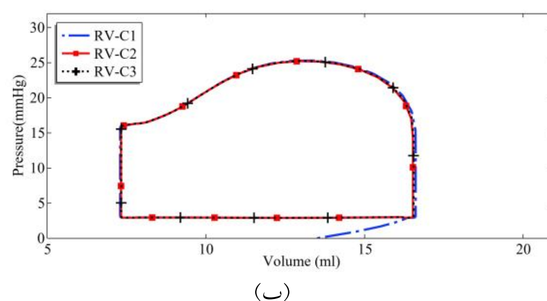
در شکل (۵) مقدار ضریب رشد در انتهای شبیه‌سازی به یک عدد ثابت میل می‌کند که این نشان از این موضوع دارد که رشد شبیه‌سازی شده از نوع برگشت‌ناپذیر بوده و تحولات ضریب رشد فقط در صورت بیشتر بودن تنش از مقدار بحرانی صورت می‌گیرد و در هنگام کمتر شدن آن از مقدار تنش بحرانی، ضریب رشد بدون رشد خواهد بود و مقدار آن به حالت اولیه برنمی‌گردد زیرا قلب وارد فاز درمان نشده است. در واقع رشد برگشت‌پذیر معمولا در قلب ورزشکاران دیده می‌شود که در اثر تمرینات زیاد به وجود می‌آید و با حذف تمرینات، مقدار رشد قلب به حالت اولیه خود باز می‌گردد [43,44].

نتایج و بحث

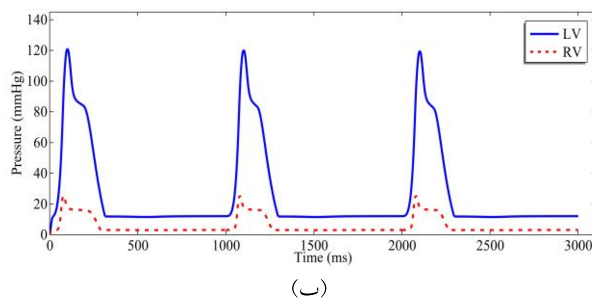
قسمت‌های (الف) و (ب) شکل (۶) به ترتیب نمودارهای حلقه فشار ـ حجم بطن چپ و راست را نمایش می‌دهند. با توجه به شکل می‌توان دید که در انتهای سیکل سوم، فشار و حجم بطنی در هر دو بطن به پایداری لازم می‌رسد و میزان تغییرات بین سیکل‌ها ناچیز می‌شود. این نکته مورد توجه قرار گیرد که در زمان شروع شبیه‌سازی (زمان ۰ میلی‌ثانیه) فشار بطنی ۰ میلی‌متر جیوه بوده و معادله (۱۸) فشار را با توجه به جریان‌های خون محاسبه کرده و به سطح داخلی بطن‌ها اعمال می‌کند تا حجم آن‌ها از حالت اولیه به حالت انتهای دیاستول تغییر کند. به همین دلیل حلقه فشار ـ حجم بطن‌ها در سیکل اول اندکی متفاوت از سیکل‌های دوم و سوم بود. بخش (پ) از شکل مذکور نیز تغییرات فشارهای بطنی را در سه سیکل اول نمایش می‌دهد. با توجه به شکل هر دو بطن تقریبا به طور همزمان فازهای قلبی را طی می‌کنند و عملیات پمپی قلب را انجام می‌دهند.



(الف)



(ب)



(پ)

شکل ۶ (الف) سیکل‌های اول تا سوم حلقه فشار ـ حجم بطن چپ و (ب) راست، (پ) به همراه فشار هر بطن در سه سیکل ابتدایی مدل الکترومکانیکی

شکل (۷) رشد هایپرتروفی کانسنتریک را در پاسخ به افزایش فشارخون بطن چپ در نماهای قدامی و خلفی قلب به همراه میزان جابه‌جایی در جهت طولی قلب (جهت z درشکل (۲)) نشان می‌دهد. ضریب رشد با مقدار ۱ یعنی کاردیومیوسیت قلبی دچار رشد نشده است و ضریب رشد ۱/۵ نشان می‌دهد که ۵۰ درصد به تعداد سارکومرها در جهت عرضی سلول اضافه شده است. در مقیاس ماکروسکوپیک، افزایش فشارخون سیستمیک خود را به صورت ضخیم شدن دیواره بطن چپ در جهت عرض دیواره نشان داد تا قلب را قادر سازد در فشار و در نتیجه تنش‌های بالا مقاومت کرده و خون را به داخل بدن ارسال کند و این رفتار در مشاهدات بالینی نیز دیده شده است [45]. با توجه به شکل (۷)، در زمان ۳۰۰۰ میلی‌ثانیه که انتهای سیکل سوم است،

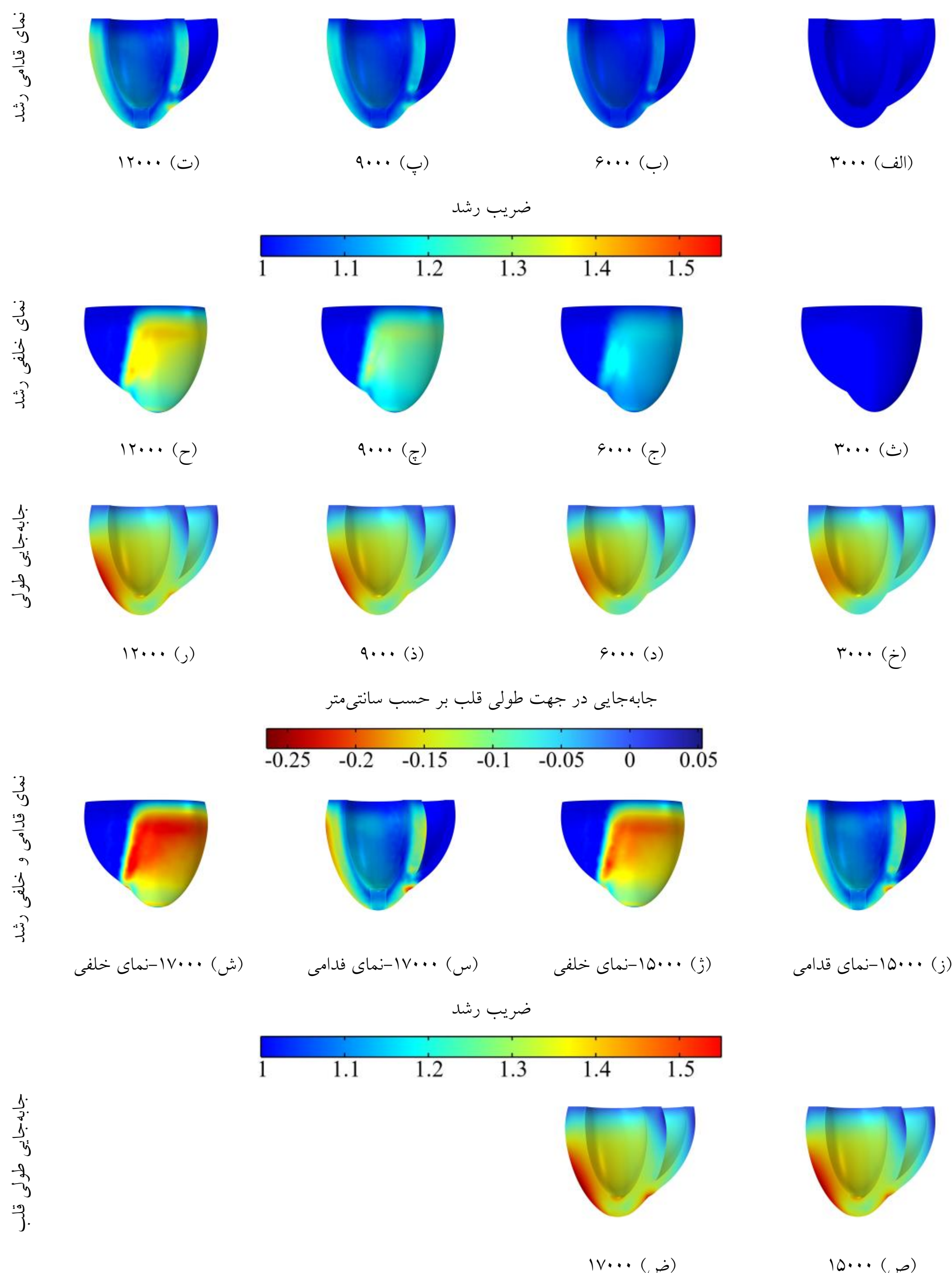
میوکاردیوم رشدی ندارد و قلب در حالت نرمال می‌باشد. در ابتدای سیکل چهارم بافت وارد فاز بیماری شده و مقداری رشد پیدا می‌کند. از آنجایی که تنش تجربه شده در سیکل‌های ابتدایی بیماری بسیار زیاد نبود، در زمان ۹۰۰۰ میلی‌ثانیه لایه درونی و بیرونی قلب به مقدار تقریبی ۱/۱۷ رشد را تجربه کردند. با پیشرفت بیماری، قلب بیشتر تلاش می‌کند تا تنش‌های بیشینه را خنثی کند و همین امر منجر شد که در انتهای سیکل‌های پانزده و هفده به ترتیب رشد قابل توجهی به مقدار تقریبی ۱/۴ و ۱/۵ را در نمای خلفی از خود نشان دهد. با مقایسه زمان‌های ۳۰۰۰ و ۱۷۰۰۰ میلی‌ثانیه در شکل (۷) می‌توان دید که ضخامت دیواره‌های بطن چپ به طور چشم‌گیری افزایش پیدا کرده‌اند ولی اندازه قلب تقریبا بدون تغییر مانده است. رفتار مذکور منطبق بر مشاهدات بالینی هایپرتروفی کانسنتریک ناشی از افزایش فشارخون سیستمیک بوده و مدل توانسته است این پدیده را شبیه‌سازی کند [3].

در شکل (۷) مقدار جابه‌جایی در جهت طولی قلب متناسب با زمان‌های رشد، قرار داده شده است. علامت منفی در نوار رنگ جابه‌جایی به منزله آن است که جابه‌جایی طولی قلب به سمت رأس رخ داده است و علامت مثبت نشان‌دهنده جابه‌جایی طولی به سمت سطح بالایی قلب است. در انتهای ۳۰۰۰ میلی‌ثانیه، قلب مقداری جابه‌جایی از خود نشان داده است و باید این نکته مورد توجه قرار گیرد که جابه‌جایی نشان داده شده نسبت به حالت بدون تنش و هندسه اولیه رسم شده است و از آنجایی که در انتهای سیکل سوم، دیواره درونی قلب تحت فشار انتهای دیاستول قرار دارد و فشار اعمالی بر آن صفر نمی‌باشد، این فشار باعث جابه‌جایی قلب در جهت طولی شده است. همچنین، در زمان مذکور اگرچه بافت رشدی پیدا نکرده است اما قسمت بالایی دیواره بین‌بطنی جابه‌جایی مثبت از خود نشان داده است. کانتور ارائه شده، جابه‌جایی را در جهت طولی قلب نشان می‌دهد و از آنجایی که دیواره بین‌بطنی توسط بطن راست مقید شده است، توانایی جابه‌جایی بیشتری را به سمت صفحه بالایی مدل (جهت مثبت) نسبت به سایر جهت‌ها داشته است ولی دیواره آزاد بطن چپ چون مقید نشده است، جابه‌جایی آن آزادتر بوده و به سمت رأس (جهت منفی) حرکت کرده است. زمانی که قلب وارد فاز بیماری می‌شود، به دلیل بیشتر بودن مقدار تنش از حد بحرانی رشد پیدا کرده و جابه‌جایی دیواره‌ها افزایش پیدا می‌کند. با افزایش ضریب رشد، دیواره‌ها نیز ضخیم‌تر شده و لایه‌های درونی و بیرونی قلب جابه‌جا می‌شوند، به همین دلیل در هر سیکل ضخامت دیواره‌ها بیشتر شده و جابه‌جایی متناسب با آن به صورت مداوم افزایش پیدا می‌کند.

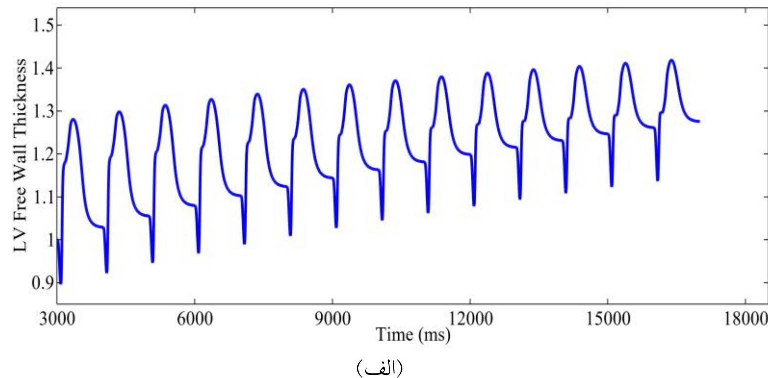
رشد بافت باعث شد که در انتهای سیکل هفدهم دیواره آزاد بطن چپ جابه‌جایی در جهت طولی قلب به مقدار تقریبی ۰/۲۵ سانتی‌متر به سمت رأس قلب تجربه کند. همچنین، برخی قسمت‌ها مانند قسمت بالایی دیواره بین‌بطنی که به مقدار ۰/۰۵ سانتی‌متر جابه‌جا شده است، به دلیل رشد و همچنین وجود فشار انتهای دیاستول، نسبت به موقعیت اولیه آن‌ها در حالت بدون تنش، به سمت صفحه بالایی مدل جابه‌جا شده‌اند. صفحه بالایی مدل به دلیل شرط مرزی استفاده شده، جابه‌جایی از خود نشان نداد.

میزان افزایش ضخامت دیواره آزاد بطن چپ و دیواره بین‌بطنی در این پژوهش به ترتیب برابر با ۳۰ و ۲۲ درصد بود که به ترتیب در قسمت‌های (الف) و (ب) شکل (۸) نمایش داده شده‌اند. این افزایش ضخامت نسبت به ضخامت دیواره میوکاردیوم در انتهای سیکل سوم و زمانی که تحت فشار دیاستولیک قرار دارد، محاسبه و نرمالیزه شده است؛ این به معنی آن است که مقدار عدد ۱ در نمودار مربوطه ضخامت دیواره‌ها را در انتهای سیکل سوم حالت نرمال نشان می‌دهد. همچنین، ضخامت دیواره‌ها در فاصله یک‌سوم از سطح بالایی قلب محاسبه شد. از آنجایی که دیواره بین‌بطنی توسط بطن راست مقید شده است، تنش کمتر و در نتیجه رشد کمتری را نسبت به دیواره آزاد بطن چپ تجربه کرده است. افزایش ضخامت ۳۰ درصد دیواره آزاد بطن چپ به منزله رسیدن ضخامت دیواره در انتهای سیکل هفده به مقدار تقریبی ۱/۵ سانتی‌متر بود که این مقدار در مشاهدات بالینی برای بیماران دارای افزایش فشارخون سیستمیک دیده شده است [46]. در ابتدای هر سیکل ضخامت دیواره‌ها تحت یک تغییر شکل ناگهانی قرار می‌گیرد که دلیل آن پالس اعمالی بر قلب برای تحریک جریان الکتریکی می‌باشد [19]. این تغییر ناگهانی در دیواره آزاد بطن چپ به دلیل دور بودن از محل تحریک (گره دهلیزی ـ بطنی) به صورت کاهش ضخامت و

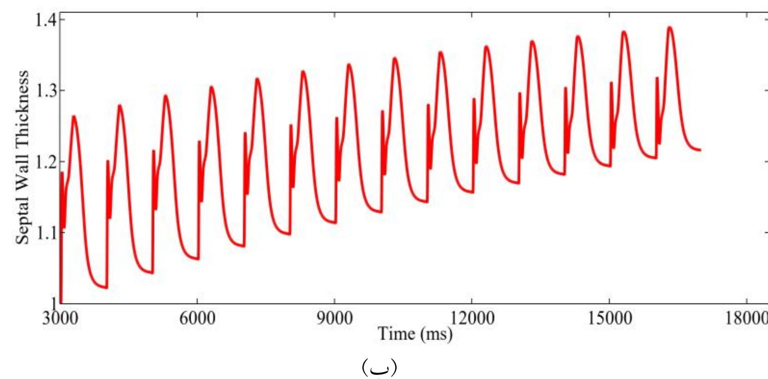
سپس افزایش آن می‌باشد. در دیواره بین‌بطنی به دلیل نزدیک بودن به ناحیه اعمال پالس تحریک، ابتدا به صورت افزایش ضخامت و سپس کاهش و در نهایت دوباره با رسیدن موج تحریک با افزایش ضخامت خود را نشان می‌دهد. افزایش ضخامت دیواره در خلال سیکل قلبی به منزله آن است که دیواره تحریک شده و قلب در حال پمپ کردن خون به داخل بدن است و کاهش ضخامت یعنی قلب وارد فاز دیاستول شده و خون، لایه داخلی قلب را تحت فشار قرار داده و ضخامت آن را کاهش داده است.



شکل ۷ رشد میوکاردیوم در سیکل‌های مختلف به همراه جابه‌جایی آن در جهت طولی قلب (نوار رنگ‌ها ضریب رشد و جابه‌جایی را نشان می‌دهند و (الف ـ ض) نمایانگر زمان‌های مختلف شبیه‌سازی هستند.)



(الف)

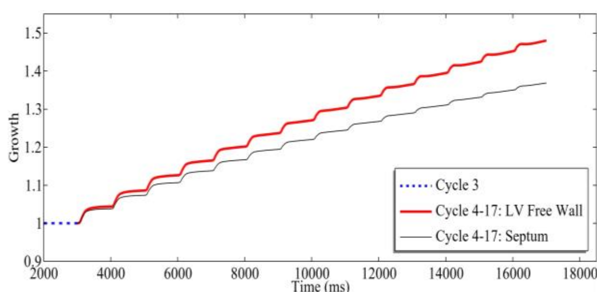


(ب)

شکل ۸ میزان افزایش ضخامت دیواره بطن چپ (الف) و بین‌بطنی (ب) برای سیکل‌های چهارم تا هفدهم در خلال رشد

شایان ذکر است که لایه بیرونی بطن چپ نسبت به لایه درونی آن رشد بیشتری را تجربه کرده است که این رفتار به دلیل ناهمسانگرد بودن مدل مادی هایپرالاستیکی است که در این پژوهش مورد استفاده قرار گرفته است. در واقع با وجود ایدئال و متقارن بودن هندسه، به دلیل سفتی بیشتر در جهت فیبرهای بطنی، رشد لایه‌های بیرونی و درونی متفاوت بوده است. این رفتار در سایر پژوهش‌ها که مدل مادی ناهمسانگرد و هندسه ایدئال را استفاده کردند نیز دیده شده است [11,47].

دو نقطه در فاصله یک‌سوم از سطح بالایی قلب در لایه بیرونی دیواره آزاد بطن چپ و دیواره بین‌بطنی تعریف شدند تا برخی کمیت‌ها مورد بررسی قرار گیرند. تغییرات ضریب رشد در سیکل‌های مختلف برای نقاط مذکور در شکل (۹) نمایش داده شده است. در سیکل سوم (بازه زمانی ۲۰۰۰ تا ۳۰۰۰ میلی‌ثانیه) ضریب رشد برابر ۱ و در انتهای سیکل هفدهم برای دیواره آزاد بطن چپ و دیواره بین‌بطنی به ترتیب حدود ۱/۴۸ و ۱/۳۶ بود. از سیکل چهارم به بعد هر دو دیواره شروع به رشد کردند. افزایش ضریب رشد به صورت پلکانی می‌باشد زیرا در هر سیکل، قلب منقبض شده و تنش افزایش می‌یابد و بعد از انقباض، قلب وارد فاز دیاستول شده و مقدار تنش‌ها و در نتیجه رشد بافت کاهش می‌یابد.

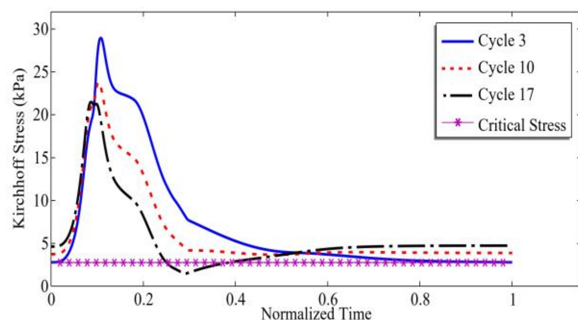


شکل ۹ ضریب رشد در لایه‌های بیرونی دیواره‌های آزاد بطن چپ (قرمز ضخیم) و بین‌بطنی (مشکی نازک) برای سیکل‌های ۳ تا ۱۷

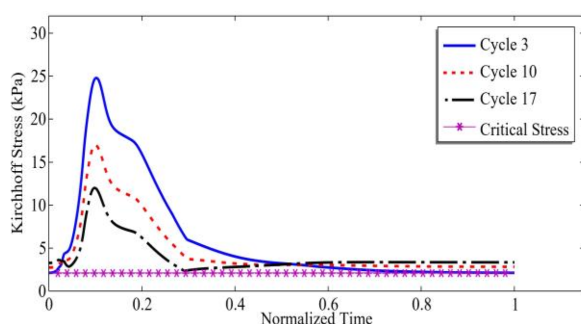
در شکل (۱۰) اثر تنش کیرشهف برای نقاطی که ضریب رشد از آن‌ها استخراج شد، بر حسب زمان نرمالیزه نمایش داده شده است که در آن زمان شبیه‌سازی بر اساس مدت زمان سیکل قلبی (۱۰۰۰ میلی‌ثانیه) نرمالیزه شده است. زمان ۰ برابر با شروع سیکل و زمان ۱ انتهای سیکل می‌باشد. با توجه به شکل، کمتر بودن تنش در دیواره بین‌بطنی نسبت به دیواره آزاد بطن چپ در تمامی سیکل‌ها قابل مشاهده است که همین امر دلیل رشد کمتر در دیواره مذکور است (شکل‌های ۷ و ۹). با دقت در شکل می‌توان دریافت که تنش بحرانی دو نقطه متفاوت بوده و مقدار آن‌ها برابر با تنش در انتهای سیکل سوم است که برای دیواره آزاد بطن چپ و دیواره بین‌بطنی به ترتیب برابر با ۲/۷۵۷۲ و ۲/۰۹۳۵ کیلوپاسکال بود. از طرفی، تنش در سیکل سوم برای هر دو نقطه به مراتب بیشتر از مقدار تنش در سیکل‌های ده و هفده بود. از آنجایی که محرک رشد بافت مبتنی بر تنش بافت بود، رشد تا زمانی ادامه داشت که تنش‌های بیشتر از تنش بحرانی به کمتر از مقدار بحرانی میل پیدا کردند و به همین دلیل، در سیکل ده مقدار بیشینه تنش بیشتر از سیکل هفده بود و در هر دو مورد کمتر از سیکل سوم بودند زیرا رشد ناشی از بیماری از سیکل چهار شروع شد.

این نکته حائز اهمیت است که مدل‌سازی انجام شده با هدف شبیه‌سازی رشد و توصیف تغییرات ساختاری ناشی از بیشتر شدن تنش از مقدار بحرانی است و برای آنکه سیکل‌های کمتری از شبیه‌سازی انجام شود، مقدار تنش بحرانی برای هر نقطه از قلب برابر با مقدار تنش آن نقاط در انتهای سیکل سوم نرمال در نظر گرفته شد. این همان دلیلی است که مقدار تنش در حالت نرمال بیشتر از مقدار بحرانی بود اما رشدی برای حالت نرمال قلب در نظر گرفته نشده بود و دلیل قرار دادن نمودار تنش آن در شکل ۱۰)، مقایسه با مقدار تنش در سیکل‌های ۱۰ و ۱۷ بود تا این مقایسه نشان دهد که در زمان فعال بودن رشد، مقدار بیشینه تنش به طور چشم‌گیری کاهش می‌یابد. رویکرد استفاده از مقادیر انتهای سیکل و حالت نرمال قلبی به عنوان حد بحرانی مطابق با پژوهش‌های پیشینی است که مدل‌های بسیار قدرتمندی در زمینه رشد ارائه دادند [25,48].

با دقت در زمان ۱ شکل (۱۰) می‌توان مشاهده کرد که با افزایش میزان رشد بافت، مقدار تنشی که انتهای هر سیکل در بافت باقی خواهد ماند نیز افزایش پیدا می‌کند. در واقع بافت برای آنکه بتواند در مقابل تنش‌های بحرانی مقاومت کند، رشد یافته و بیشینه تنش را کاهش می‌دهد ولی از طرفی، رشد بافت باعث به وجود آمدن مقداری تنش پسماند می‌شود که این رفتار در پژوهش‌های پیشین نیز دیده شده و به طور گسترده در حوزه مدل‌سازی رشد مورد بررسی قرار گرفته است [7, 47, 49]. با وجود آنکه در مدل حاضر بر روی محاسبه تنش پسماند تمرکز نشده است، اما این رفتار نیز در نتایج دیده شد. در صورتی که قلب درمان نشود، با افزایش میزان رشد تنش پسماند نیز افزایش پیدا می‌کند و این تنش موجب افزایش رشد در فاز دیاستول می‌شود.



(الف)



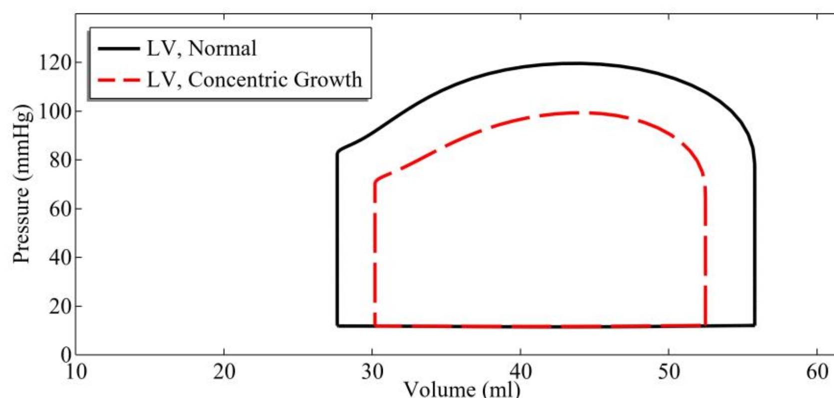
(ب)

شکل ۱۰ اثر تنش کیرشهف و تنش بحرانی برای نقاطی در لایه‌های بیرونی دیواره‌های آزاد بطن چپ (الف) و بین‌بطنی (ب) برای سیکل‌های سوم، دهم و هفدهم

در شکل (۱۱) حلقه فشار ـ حجم بطن چپ در حالت‌های نرمال سیکل سوم و رشد کانسنتریک ناشی از بیماری افزایش

فشارخون سیستمیک در سیکل هفده نمایش داده شده است. در مقایسه با حالت نرمال، فشار بطنی در حالت رشد به طور چشم‌گیری کاهش یافته است. همان طور که قبلا اشاره شد، شبیه‌سازی انجام شده در این پژوهش مرتبط با فاز دوم و سوم بیماری فشارخون بالا و تغییرات ساختاری آن است. فرایند کاهش فشار بطنی در مدل حاضر را می‌توان از دو دیدگاه فیزیولوژیکی و ریاضی توجیه کرد. از نظر فیزیولوژیکی قلب برای آنکه بتواند فشار و تنش بالا را تحمل کند رشد پیدا می‌کند و فشار به دلیل افزایش ضخامت دیواره و سفتی بافت کاهش می‌یابد. طبق قانون لاپلاس، تنش دیواره با ضخیم شدن آن کاهش پیدا می‌کند و در نتیجه منجر به کاهش فشار بطنی می‌شود. از نظر ریاضی، طبق معادله (۱۸) فشار بطنی وابسته به تغییر حجم بطن‌ها می‌باشد و از آنجایی که دیواره بطن رشد پیدا کرده و ضخیم‌تر شده است، تغییر حجم قلب در خلال سیکل کمتر شده و فشار کاهش یافته است. شایان ذکر است که برای ساده‌سازی، افزایش فشار ناشی از بیماری افزایش بیش از حد فشار سیستمیک (فاز اول بیماری) در مدل گنجانده نشد و به همین دلیل مقدار تنش بحرانی نیز از انتهای سیکل سوم استخراج شد و فشار بطنی در سیکل‌های رشد ادامه همان فشار از سیکل سوم بود که با افزایش میزان رشد قلبی کاهش پیدا کرد.

با توجه به شکل (۱۱) و جدول (۶) می‌توان دریافت که حجم انتهای دیاستول قلب (حجم مرتبط با خط عمودی سمت راست نمودار) در سیکل هفدهم نسبت به حالت نرمال کاهش یافته است. از طرفی، چون جریان‌های خون کاهش یافته‌اند، کسر تخلیه در بیماری با کاهش مواجه شده است. بر اساس مشاهدات بالینی، در بیماری افزایش فشارخون سیستمیک حجم انتهای دیاستول قلب، جریان‌های خون و در نتیجه کسر تخلیه کاهش پیدا می‌کند و نتایج به دست آمده توانستند این رفتارها را شبیه‌سازی کنند [50, 51].



شکل ۱۱ حلقه فشار ـ حجم بطن چپ در حالت نرمال سیکل سوم (مشکی پیوسته) و رشد ناشی از افزایش فشارخون سیستمیک در سیکل هفده (قرمز خط‌چین)

جدول ۶ مقایسه کمیت‌های گردش خون بطن چپ در حالت‌های نرمال با نتایج افزایش فشارخون سیستمیک

سیکل	کسر تخلیه (درصد)	بیشینه فشار (میلی‌مترجیوه)	حجم انتهای دیاستول (میلی‌لیتر)
سوم (نرمال)	۵۱/۴۶	۱۲۰	۵۵/۷۸
هفدهم (افزایش فشارخون سیستمیک)	۴۲/۴۷	۹۹/۲	۵۲/۴۶

نتیجه‌گیری

در این پژوهش یک مدل الکترومکانیکی قلب با روابط سینماتیک رشد محدود کوپل شد و برای شبیه‌سازی تغییرات ساختاری ناشی از بیماری افزایش فشارخون سیستمیک مورد استفاده قرار گرفت. در مدل از یک هندسه دوبطنی ایدئال و مدل‌های پدیدارشناختی برای پاسخ الکتریکی و تنش فعال قلب استفاده شد و گردش خون هر بطن با استفاده از مدل‌های ویندکسل شبیه‌سازی شد که رویکرد اتخاذ شده برای مدل‌سازی فشار بطنی از تحقیقات پیشین توسعه داده شده بود. کوپل فیزیک‌های الکترومکانیک و رشد این برتری را فراهم کرد تا رشد در خلال سیکل قلبی و با در نظر گرفتن رفتار الکترومکانیکی و گردش خون قلب صورت گیرد و این رویکرد واقع‌گرایانه‌تر از تحقیقاتی بود که برای شبیه‌سازی رشد فقط مکانیک منفعل بافت را لحاظ نمودند و از الکتروفیزیولوژی و تنش فعال صرف نظر کرده بودند. نتایج مدل نشان داد که ضخامت دیواره آزاد بطن چپ و دیواره بین‌بطنی به طور چشم‌گیری در اثر رشد ناشی از بیماری افزایش فشارخون سیستمیک بیشتر می‌شود. همچنین، کسر تخلیه و حجم انتهای دیاستول قلب در اثر بیماری کاهش پیدا کرد. از طرفی، نتایج نشان دادند که قلب برای مقابله با تنش‌ها و فشارهای بیشینه، رشد پیدا می‌کند و خود را با شرایط بحرانی تطبیق می‌دهد. مدل ارائه شده به طور کامل در نرم‌افزار المان محدود تجاری کامسول پیاده‌سازی شد و در مقایسه با سایر مدل‌ها که روش‌های عددی متفاوتی را برای مدل‌سازی استفاده کردند، در آینده برای جامعه آماری بزرگ‌تری از محققان قابل استفاده است و پژوهشگران می‌توانند با گنجاندن الیاف پورکینژی، دریچه‌های قلبی و گردش خون سایر محفظه‌های قلبی مدل موجود را بسط دهند.

واژه‌نامه

هایپرتروفی‌کانسنتریک	Concentric Hypertrophy
خونیاری	Perfusion
ریزساختار	Microstructure
حجم ثابت	Isochoric
حجمی	Volumetric
تانسور همانی	Identity Tensor
پیکربندی مادی	Material Configuration
بازیابی	Recovery
پیکربندی میانی	Intermediate Configuration
معادله تکاملی	Evolution Equation
کسر تخلیه	Ejection Fraction

تقدیر و تشکر

تشکر فراوان و سپاس بی‌دریغ خدمت جناب آقای دکتر Socrates Dokos از University of New South Wales که با تمام صبر و شکیبایی، نویسندگان را صمیمانه در انجام مدل‌سازی و شبیه‌سازی مدل الکترومکانیکی و رشد یاری دادند و الهام‌بخش مهربانی بودند. همچنین، از جناب آقای دکتر Larry Taber از Washington University in St. Louis برای کمک‌هایشان در شکل دادن به این پژوهش و تمامی بحث‌هایی که در ارتباط با نتایج داشتیم، نهایت تشکر و سپاس را داریم.

مراجع

[1] M. Haghighi Yazdi and J. Eskandari Jam, “Numerical Modeling of Linear Viscoelasticity in a Finite Element Method Software Package to be Used in Multiphysics Modeling,” *Journal of Applied and Computational Sciences in Mechanics*, vol. 25, no. 2, Oct., pp. 121-131, 2014. (In Persian) https://doi.org/10.22067/fum-mech.v25i2.24850.

[2] L. Lee, G. S. Kassab and J. M. Guccione, “Mathematical modeling of cardiac growth and remodeling,” *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, vol. 8, no. 3, pp. 211-226, 2016. https://doi.org/10.1002/wsbm.1330.

[3] V. Kumar, A. K. Abbas, N. Fausto and J. C. Aster, *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, 10nd ed. Elsevier, 2020. [E-book] Available: shop.elsevier.com/books.

[4] I. Shimizu and T. Minamino, “Physiological and pathological cardiac hypertrophy,” *Journal of Molecular and Cellular*

Cardiology, vol. 97, pp. 245-262, 2016. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2016.06.001.

[5] R. Klabunde, *Cardiovascular Physiology Concepts*. Wolters Kluwer, 2021. [E-book] Available: books.google.com.

[6] W. Grossman, D. Jones and L. McLaurin, “Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle,” *Journal of Clinical Investigation*, vol. 56, no. 1, pp. 56-64, 1975. https://doi.org/10.1172/JCI108079.

[7] E. K. Rodriguez, A. Hoger and A. D. McCulloch, “Stress-dependent finite growth in soft elastic tissues,” *Journal of Biomechanics*, vol. 27, no. 4, pp. 455-467, 1994. https://doi.org/10.1016/0021-9290(94)90021-3.

[8] S. Göktepe, O. J. Abilez and E. Kuhl, “A generic approach towards finite growth with examples of athlete's heart, cardiac dilation, and cardiac wall thickening,” *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, vol. 58, no. 10, pp. 1661-1680, 2010. https://doi.org/10.1016/j.jmps.2010.07.003.

[9] M. Rausch, A. Dam, S. Göktepe, O. Abilez and E. Kuhl, “Computational modeling of growth: systemic and pulmonary hypertension in the heart,” *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, vol. 10, no. 6, pp. 799-811, 2011. https://doi.org/10.1007/s10237-010-0275-x.

[10] E. Berberoğlu, H. O. Solmaz and S. Göktepe, “Computational modeling of coupled cardiac electromechanics incorporating cardiac dysfunctions,” *European Journal of Mechanics-A/Solids*, vol. 48, pp. 60-73, 2014. https://doi.org/10.1016/j.euromechsol.2014.02.021.

[11] F. Del Bianco, P. C. Franzone, S. Scacchi and L. Fassina, “Electromechanical effects of concentric hypertrophy on the left ventricle: A simulation study,” *Computers in Biology and Medicine*, vol. 99, pp. 236-256, 2018. https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2018.06.004.

[12] L. Lamm, H. Holthusen, T. Brepols, S. Jockenhövel and S. Reese, “A macroscopic approach for stress-driven anisotropic growth in bioengineered soft tissues,” *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, vol. 21, no. 2, pp. 627-645, 2022.

[13] B. Milićević, M. Milošević, V. Simić, A. Preveden, et al., “Machine learning and physical based modeling for cardiac hypertrophy,” *Heliyon*, vol. 9, no. 6, p. 16724, 2023.https://doi.org/10.1007/s10237-021-01554-1.

[14] P. Nardinocchi and L. Teresi, “Morphing of soft tubes by anisotropic growth,” *Acta Mechanica*, vol. 234, no. 1, pp. 37-50, 2023.https://doi.org/10.1007/s00707-021-03065-7.

[15] P. Namashiri, A. Allahverdizadeh and B. Dadashzadeh, “Modeling and Simulation of Growth in Diastolic Heart Failure,” *Journal of Applied and Computational Sciences in Mechanics*, vol. 35, no. 3, Oct., pp. 101-114, 2023. (In Persian) https://doi.org/10.22067/jacsm.2023.81490.1173.

[16] S. Davoodi, M. Esmaeili and H. Shokrollahi, “Numerical Study on the Thermal Stress caused by Laser Radiation on Healthy and Cancerous Skin Tissue,” *Journal of Applied and Computational Sciences in Mechanics*, vol. 32, no. 1, pp. 59-76, 2021. (In Persian) https://doi.org/10.22067/jacsm.2021.56871.0.

[17] B. Haghighi, H. Sadeghpour and M. shafiey, “Investigating the Effect of Different Positions of the Slot on Performance of Single-Slot and Double-Slot Coaxial Antenna in the Treatment of Cancer in Liver Tissue by Hyperthermia Method,” *Journal of Applied and Computational Sciences in Mechanics*, vol. 35, no. 3, Oct., pp. 17-32, 2023. (In Persian) https://doi.org/10.22067/jacsm.2023.76281.1114.

[18] P. Namashiri, A. Allahverdizadeh and B. Dadashzadeh, “Electromechanical Modeling of Aortic Valve Stenosis with

Hyperelastic and Viscoelastic Properties of the Myocardium," *Journal of Mechanical Engineering of University of Tabriz*, vol. 53, no. 2, pp. 155-164, 2023. (In Persian) https://doi.org/10.22034/jmeut.2023.56507.3274.

[19] A. Ahmad Bakir, "A multiphysics fluid-electromechanical finite element model of cardiac ventricles for simulation of pathologies and treatments," PhD Thesis, University of New South Wales, Sydney, 2018. https://doi.org/10.26190/unsworks/3563.

[20] Y. Alharbi, A. Al Abed, A. A. Bakir, N. H. Lovell, et al., "Fluid structure computational model of simulating mitral valve motion in a contracting left ventricle," *Computers in Biology and Medicine*, vol. 148, p. 105834, 2022. https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.202.

[21] B. Cansız, L. A. Woodworth and M. Kaliske, "A simple phenomenological approach for myocardial contraction: formulation, parameter sensitivity study and applications in organ level simulations," *Mechanics of Soft Materials*, vol. 3, no. 1, pp. 1-28, 2021.https://doi.org/10.1007/s42558-021-00033-y

[22] M. P. Nash and A. V. Panfilov, "Electromechanical model of excitable tissue to study reentrant cardiac arrhythmias," *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, vol. 85, no. 2-3, pp. 501-522, 2004. https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2004.01.016.

[23] R. R. Aliev and A. V. Panfilov, "A simple two-variable model of cardiac excitation," *Chaos, Solitons & Fractals*, vol. 7, no. 3, pp. 293-301, 1996. https://doi.org/10.1016/0960-0779(95)00089-5.

[24] A. Ahmad Bakir, A. Al Abed, M. C. Stevens, N. H. Lovell and S. Dokos, "A multiphysics biventricular cardiac model: Simulations with a left-ventricular assist device," *Frontiers in Physiology*, vol. 9, pp. 1259, 2018. https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01259.

[25] M. Genet, L. C. Lee, B. Baillargeon, J. M. Guccione and E. Kuhl, "Modeling pathologies of diastolic and systolic heart failure," *Annals of Biomedical Engineering*, vol. 44, no. 1, pp. 112-127, 2016. https://doi.org/10.1007/s10439-015-1351-2.

[26] M. Peirlinck, F. S. Costabal, J. Yao, J. Guccione, et al., "Precision medicine in human heart modeling: Perspectives, challenges, and opportunities," *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, vol. 20, pp. 803-831, 2021. https://doi.org/10.1007/s10237-021-01421-z.

[27] E. Berberoğlu and S. Göktepe, "Computational modeling of myocardial infarction," *Procedia IUTAM*, vol. 12, pp. 52-61, 2015. https://doi.org/10.1016/j.piutam.2014.12.007.

[28] G. A. Holzapfel and R. W. Ogden, "Constitutive modelling of passive myocardium: a structurally based framework for material characterization," *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, vol. 367, no. 1902, pp. 3445-3475, 2009. https://doi.org/10.1098/rsta.2009.0091.

[29] P. Namashiri, A. Allahverdizadeh and B. Dadashzadeh, "Modeling and Simulation of Myocardial Hyperelastic and Viscoelastic Properties with Incorporation of Active Stress," *Modares Mechanical Engineering*, vol. 23, no. 9, pp. 553-565, 2023. (In Persian) http://dx.doi.org/10.22034/mme.23.9.553.

[30] T. P. Usyk, I. J. LeGrice and A. D. McCulloch, "Computational model of three-dimensional cardiac electromechanics," *Computing and Visualization in Science*, vol. 4, pp. 249-257, 2002. https://doi.org/10.1007/s00791-002-0081-9.

[31] F. Regazzoni, M. Salvador, P. C. Africa, M. Fedele, L. Dedè and A. Quarteroni, “A cardiac electromechanical model coupled with a lumped-parameter model for closed-loop blood circulation,” *Journal of Computational Physics*, vol. 457, p. 111083, 2022. https://doi.org/10.1016/j.jcp.2022.111083.

[32] J. Arumugam, J. Mojumder, G. Kassab and L. C. Lee, “Model of anisotropic reverse cardiac growth in mechanical dyssynchrony,” *Scientific Reports*, vol. 9, no. 1, pp. 12670, 2019. https://doi.org/10.1038/s41598-019-48670-8.

[33] C. Xi, C. Latnie, X. Zhao, J. L. Tan, et al., “Patient-specific computational analysis of ventricular mechanics in pulmonary arterial hypertension,” *Journal of Biomechanical Engineering*, vol. 138, no. 11, p. 111001, 2016. https://doi.org/10.1115/1.4034559.

[34] C. Luo, D. Ware, J. Zwischenberger and J. Clark, “Using a human cardiopulmonary model to study and predict normal and diseased ventricular mechanics, septal interaction, and atrio-ventricular blood flow patterns,” *Cardiovascular Engineering*, vol. 7, pp. 17-31, 2007. https://doi.org/10.1007/s10558-007-9025-9.

[35] W. Grossman, “Cardiac hypertrophy: useful adaptation or pathologic process?,” *The American Journal of Medicine*, vol. 69, no. 4, pp. 576-584, 1980. https://doi.org/10.1016/0002-9343(80)90471-4.

[36] J. Loscalzo, *Harrison's cardiovascular medicine*. McGraw Hill/Medical, 2016. [E-book] Available: abebooks.co.uk.

[37] B. Cansız, H. Dal and M. Kaliske, “Computational cardiology: a modified Hill model to describe the electro-visco-elasticity of the myocardium,” *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, vol. 315, pp. 434-466, 2017. https://doi.org/10.1016/j.cma.2016.10.009.

[38] M. Di Donato, P. Dabic, S. Castelvecchio, C. Santambrogio, et al., “Left ventricular geometry in normal and post-anterior myocardial infarction patients: sphericity index and ‘new’conicity index comparisons,” European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, vol. 29, pp. S225-S230, 2006. https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2006.03.002.

[39] H. Tandri, S. K. Daya, K. Nasir, C. Bomma, et al., “Normal reference values for the adult right ventricle by magnetic resonance imaging,” *The American Journal of Cardiology*, vol. 98, no. 12, pp. 1660-1664, 2006. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.07.049.

[40] L. E. Hudsmith, S. E. Petersen, J. M. Francis, M. D. Robson and S. Neubauer, “Normal human left and right ventricular and left atrial dimensions using steady state free precession magnetic resonance imaging,” *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, vol. 7, no. 5, pp. 775-782, 2005. https://doi.org/10.1080/10976640500295516.

[41] J. W. Lankhaar, N. Westerhof, T. J. Faes, K. M. Marques, et al., “Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension,” *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, vol. 291, no. 4, pp. H1731-H1737, 2006. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00336.2006.

[42] S. Torbati, “Computational modeling of heart growth: ventricular hypertrophy,” MSc Thesis, University of Tehran, Tehran, 2018. (In Persian)

[43] B. M. Pluim, A. H. Zwinderman, A. van der Laarse and E. E. van der Wall, “The athlete’s heart: a meta-analysis of cardiac structure and function,” *Circulation*, vol. 101, no. 3, pp. 336-344, 2000. https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.3.336.

[44] C. Mihl, W. Dassen and H. Kuipers, “Cardiac remodelling: concentric versus eccentric hypertrophy in strength and endurance athletes,” *Netherlands Heart Journal*, vol. 16, pp. 129-133, 2008.https://doi.org/10.1007/BF03086131.

[45] L. H. Opie, *Heart physiology: from cell to circulation*, *4th ed*. Lippincott Williams & Wilkins, 2004. [E-book] Available: search.worldcat.org.

[46] B. Maron, W. McKenna, G. Danielson, L. Kappenberger, et al., "American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. American college of cardiology/european society of cardiology clinical expert consensus documen on hypertrophic cardiomyopathy," *European Heart Journal*, vol. 24, pp. 1965-1991, 2003. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00941-0.

[47] S. Torbati and A. Daneshmehr, "Numerical Modeling of Concentric Left Ventricular Hypertrophy of the Human Heart," *Modares Mechanical Engineering*, vol. 19, no. 10, Oct., pp. 2491-2498, 2019. (In Persian)

[48] L. C. Lee, J. Sundnes, M. Genet, J. F. Wenk and S. T. Wall, "An integrated electromechanical-growth heart model for simulating cardiac therapies," *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, vol. 15, pp. 791-803, 2016. https://doi.org/10.1007/s10237-015-0723-8.

[49] M. Eskandari and E. Kuhl, "Systems biology and mechanics of growth," *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, vol. 7, no. 6, pp. 401-412, 2015. https://doi.org/10.1002/wsbm.1312.

[50] M. Jessup and S. Brozena, "Heart failure," *The New England Journal of Medicine*, vol. 348, no. 20, pp. 2007-2018, 2003. https://doi.org/10.3390/jcm13030829.

[51] K. Chatterjee and B. Massie, "Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities," *Journal of Cardiac Failure*, vol. 13, no. 7, pp. 569-576, 2007. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2007.04.006.